

Zacco Norway AS
Postboks 2003 Vik
0125 OSLO

Oslo, 2013.11.11

Deres referanse: P61202980NO00 EKR/LWA

Svarfrist: **2014.05.13**

Søknadsnr.: 20130468 (**må oppgis ved svar**)¹

Søker: NIVA

Realitetsuttalelse i patentsøknad nr. 20130468

Grunnlag for uttalelsen

Beskrivelse innkommet til Patentstyret 2013.04.08
Patentkrav innkommet til Patentstyret 2013.04.08
Tegninger innkommet til Patentstyret 2013.04.08
Sekvensliste innkommet til Patentstyret 2013.04.08

Konklusjon

Foreliggende søknad beskriver en patenterbar oppfinnelse, men vi gjør oppmerksom på at kravsettet må endres.

Foreliggende patentkrav omfatter to uavhengige oppfinnelser, som ikke kan søkes vernet i samme søknad, jf. patentloven (pl) § 10. Se avsnittet "Formelle mangler".

Resultater fra nyhetsgranskingen

D1: GYLLENSTEN, U.B. & ERLICH, H.A. Generation of single stranded DNA by the polymerase chain reaction and its application to direct sequencing of the HLA-DQA locus, PNAS, 1988, Vol. 85, Nr. 20, s. 7652-7656.

D2: PIERCE, K.E. et al., Linear-after-the -exponential (LATE)-PCR: primer design criteria for high yields of specific single-stranded DNA and improved real-time detection, PNAS, 2005, Vol. 102, No. 24, s. 8609-8614.

D3: US 2010129796 A

D4: WO 2012033875 A2

¹ Skriftlig svar må være innkommet til Patentstyret innen svarfristens utløp. Unnlater søkeren å avgi uttalelse eller foreta handling for rettelse av påpekt mangel innen fristens utløp vil søknaden bli henlagt, men med mulighet for gjenopptakelse, jf patentloven § 15 tredje ledd og avgiftsforskriften § 27. Det kan skriftlig søkes om fristforlengelse, jf avgiftsforskriften § 7 siste ledd, se også patentretningslinjene del A, Kap I, punkt 5.1. For levering av dokumenter, se avgiftsforskriften §§ 1 og 2.
Patentloven, patentforskriften, avgiftsforskriften og patentretningslinjene finnes på Patentstyrets hjemmeside, patentstyret.no.

D5: US 20100304444 A1

D6: US 2012164651 A

D7: PENDAS, P. et al., Applications of 5S rDNA in Atlantic salmon, brown trout, and in Atlantic salmon x brown trout hybrid identification, *Molecular Ecology*, 1995, Vol. 4, Nr. 2, s. 275-276.

D8: TOGNOLI, C. et al., Identification of fish species by 5S rRNA gene amplification, *Food Chemistry*, 2011, Vol. 129, s. 1860-1864.

D9: WO 2011009975 A2

D10: ES 2398811 A2

D 11: YANO, A. et al., An immune-related gene evolved into the master sex-determining gene in rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss*, *Current Biology*, August 2012, Vol. 22, Nr. 15, s. 1423-1428. Krav 14, 18 and 20.

D12: Bio-Rad <http://www.bio-rad.com/en-no/applications-technologies/pcr-assay-design-optimization>, [hentet fra internett 2013.11.02]

D13: MA, H. et al., Characterization of the Rainbow Trout egg microRNA transcriptome, *PLoS ONE*, 2012, Vol. 7, Nr. 6, side 1-7.

Vurdering av patenterbarhet

Asymmetrisk PCR velkjent for fagmannen. I klassisk asymmetrisk PCR benytter man ulike konsentrasjoner av forward- og revers primer, noe som vil favorisere dannelsen av enkeltrådet DNA, jf. D1. I klassisk asymmetrisk PCR er det vanlig å benytte det samme primerparet som er designet for vanlig PCR, men kun endre konsentrasjonen. Ulempen med en slik strategi er at ved å senke konsentrasjonen til en av primerene vil smeltetemperaturen synke (T_m) til primeren med lav konsentrasjon. Noe som fører til mindre effektiv PCR. Det er mange som har modifisert den klassiske asymmetriske PCR-metoden, jf. D2-D4.

På søknadstidspunktet for denne søknaden var det velkjent for fagmannen at 5s rDNA var et egnet mål for deteksjon av ulike fiskespesies ved anvendelse av PCR. Videre var det kjent at inne i 5s rDNA genet ligger det et intron (uttranslatert område / NTS). I dette området forekommer det hyppige mutasjoner som gjør området egnet for å skille mellom ulike fiskespesies. Denne kunnskapen er det forskningsgrupper som har anvendt når de har designet spesifikke primere for deteksjon av ulike fiskespesies, jf. D7-D10.

Foreliggende søknad beskriver en fremgangsmåte for asymmetrisk PCR (kravene 1-4) og en anvendelse av denne fremgangsmåten for deteksjon av ulike salmonide spesies samt primere og kit (kravene 5-13, 19, 21 og delvis kravene 18, 20, 22-23). Videre beskriver søknaden en metode, kit og anvendelse av metode for bestemmelse av kjønn til salmonid fisk (kravene 14-17, delvis kravene 18, 20, 22-23).

Nyhet:

Oppfinnelse 1

Krav 1 beskriver en fremgangsmåte for asymmetrisk PCR som omfatter høyt komplementære primere hvor enten konsentrasjonen til forward- eller revers- primeren er redusert for således først å initiere lineær amplifikasjon etterfulgt av eksponentiell amplifikasjon. Med komplementære primere mener søker, jf. beskrivelsen side 9 siste avsnitt, at primerne vil danne primer-dimere med hverandre.

D1-D4 beskriver ulike asymmetrisk PCR metoder, men ingen av motholdene alene beskriver en asymmetrisk PCR hvor forward- og revers- primerne er høyt komplementære og danner primer-dimere med hverandre. Følgelig anser vi krav 1 for å være nytt, jf. pl § første ledd. Tilsvarende argumentasjon gjelder for kravene 2-4 og anvendelsen av fremgangsmåten i kravene 5-12 og kravene 18-23 når de viser tilbake til kravene 1-12.

Selvstendig krav 13 beskriver oligonukleotid primere, selektert fra tabell 1 **eller** tabell 2 **eller** en hvilken som helst kombinasjon derav **eller** oligonukleotider som er komplementære **eller** funksjonelle ekvivalenter.

Oligonukleotider som er komplementære eller oligonukleotider som er funksjonelle ekvivalente sekvenser er uavhengige av primerene i tabell 1 eller primerene i tabell 2. Dette har ikke blitt gransket, da disse begrepene er svært uklare og i sin videste betydning omfatter hvilke som helst primersekvenser fra hvilket som helst genom som er komplementære eller som er funksjonelle ekvivalenter.

Som nevnt over er flere publikasjoner og patenter som anvender primere i 5S rDNA for deteksjon av spesies, jf. for eksempel D7-D10. Forward-primer med SEK ID NR 10 er identisk med revers-primer med SEK ID NR 14 (eksempel 1) fra D9 og 20 av 21 baser er identisk med SEK ID NR 2 (eksempel 1) i D10. Reversprimer hentet fra D7 er identisk med SEK ID NR 31 (tabell 2) med unntak av at SEK ID NR 31 i tillegg har basene GAG i 3'ende. Det er ingen av disse motholdene som alene beskriver to eller flere primere som har 100 % sekvensidentitet med to eller flere primersekvenser fra tabell 1 eller tabell 2. Vi anser følgelig to eller flere primere fra tabell 1 eller tabell 2 i krav 13 for å være nye, jf. pl § 2 første ledd.

Oppfinnelse 2

D11 beskriver at sdY genet egner seg for bestemmelse av kjønn til regnbueørret. Videre beskriver artikkelen en multiplex P(duplex) PCR metode, jf. "Supplemental information" avsnitt "Characterization of sdY Sex Linkage in Salmonides". Fremgangsmåten benytter de samme primersettene som primerne beskrevet i tabell 3 i foreliggende søknad. Det som skiller krav 14 fra D11 er anvendelsen av en 2-trinns qPCR med smeltepunktsanalyse. Krav 14 er følgelig nytt sett i lys av D11, jf. pl § 2 første ledd. Tilsvarende argumentasjon gjelder for kravene 15-17 og kravene 18, 20, 22-23 når de viser tilbake til krav 14.

Oppfinnelsehøyde:

Oppfinnelse 1

Asymmetrisk PCR for deteksjon av en målsekvens hvor enten forward- eller revers-primeren har en lavere konsentrasjon er kjent, jf. D1. Og mange PCR metoder benytter seg av ulike modifiseringer for å forhindre primer-dimers og mispriming og samtidig kjøre en effektiv PCR. Det er velkjent at ved å senke konsentrasjonen av primere i PCR reaksjoner fører dette til en lite effektiv PCR. Dersom man øker konsentrasjonen av primere kan det føre til økt primer dimerisering.

Vi anser følgelig det objektive tekniske problemet som krav 1 ønsker å løse sett i lys av D1, er frembringelse av en alternativ asymmetrisk PCR metode som går mot en fordom om at det er mulig å oppnå en effektiv og spesifikk PCR ved å anvende komplementære primere som danner primer-dimere med hverandre i en PCR metode.

D5 beskriver at det er mulig å oppnå en spesifikk og mer effektiv nested-PCR metode ved anvendelsen av antisens oligoer som designes for å kunne binde det ytre settet med forward- og revers- primere for dermed å binde opp det ytre settet med primere når det indre settet med primere skal ta over amplifiseringen. På denne måten kan nested-PCR kjøres i samme rør samt at konsentrasjonen av de ytre primerne ikke trenger å være så lav at det fører til en lite effektiv PCR. Videre er inneholder antisens primerne overheng som forhindrer binding og elongering av templatene, jf. avsnitt [0039], kravsettet, figur 1 og figur 2.

D6 beskriver en PCR metode for deteksjon av repeterende sekvenser ved rolling-circle PCR. PCR metoden omfatter primerpar som er komplementære med hverandre, men som danner et mer termostabilt kompleks med målsekvensen enn med hverandre pga et ikke komplementært overheng, jf avsnitt [0038], figurene 6A og 6B og f.eks primerne lin-4Fwd: CTCAAGTGTGATCCCTGAG og lin-4Rev: AGGGATCACACTTGAGGTC (tabell 1).

Vi anser at fagmannen som ønsker å løse foreliggende objektive tekniske problem ikke vil være i stand til å modifisere fremgangsmåten i D1 for således å komme fram til fremgangsmåten i henhold til krav 1 uten oppfinnerisk innsats av følgende grunn: D5 anvender antisensoligonukleotider som er komplementære til det ytre settet med primere i PCR reaksjonen, men forward- og revers- primerene er ikke komplementære med hverandre. D6 anvender forward og reversprimere som er komplementære i en rolling-circle PCR, men vi anser denne anvendelsen for å være så forskjellig at ikke det ville være nærliggende for fagmannen å kombinere D1 med D6. Vi er derimot av den oppfatning at fremgangsmåten i henhold til krav 1 ikke inneholder alle vesenlige trekk for at PCR metoden skal løse foreliggende teknisk problem med å komme fram til en effektiv og spesifikk asymmetrisk PCR metode og av den grunn anser vi ikke fremgangsmåten for å ha oppfinneshøyde, jf. pl § 2, første ledd. I henhold til beskrivelsen på side 7 linje 26-35 og eksempelmaterialet inneholder forward primeren et 3'-overheng på to nukleotider mens revers primeren også ble forlenget i 3' ende for å favorisere binding til mål DNA. Vi er av den oppfatning at disse to trekkene må inn i fremgangsmåten i krav 1 for at fremgangsmåten skal løse foreliggende tekniske problem. Innfører søker trekkene fra krav 7 og 8 inn i krav 1 anser vi nytt krav 1 for å ha oppfinneshøyde, jf. pl § 2 første ledd.

Tilsvarende argumentasjon gjelder for kravene 2-12, 19, 21 og kravene 18, 20, 22-23 når de viser til kravene 1, jf. pl § 2 første ledd.

Vi anser at krav 13 slik det nå er formulert ikke oppfyller kravet til oppfinneshøyde da kravet i sin bredeste forstand kan forstås som at primerene kun selekteres fra tabell 1 eller tabell 2 og to forward-primere eller to revers-primere vil ikke kunne utføre sin funksjon som primere i en PCR reaksjon og kravet har følgelig heller ikke oppfinneshøyde, jf. pl § 2 første ledd. Tilsvarende gjelder for krav 21 når det viser tilbake til krav 13.

Oppfinnelse 2

Vi anser D11 for å beskrive nærmeste kjente teknikk til krav 14. Det som skiller krav 14 fra PCR fremgangsmåten benyttet i D11, er anvendelsen av en to-trinns PCR etterfulgt av en smeltekurve analyse.

Vi anser følgelig at det objektive tekniske problemet som krav 14 løser sett i lys av D11, er tilveiebringelse av en alternativ hurtigere PCR analyse.

En 2-trinns PCR metode etterfulgt av smeltekurveanalyse er kjent for fagmannen. På Bio-Rad sine hjemmesider (PCR Assay Design and Optimisation) står det bl.a. at det er mulig å korte ned på PCR programmet ved å kombinere elongation og extension i ett og samme trinn. Søker har benyttet seg av qPCR maskin og kit fra Bio-Rad, D12. I tillegg beskriver D4 og D13 en to-trinns PCR etterfulgt av smeltekurve analyse, jf. henholdsvis side 11, siste avsnitt; kravene 8, 19 og side 5-6 avsnitt "Validation and analysis of novel miRNA expression".

Vi anser følgelig at fagmannen som ønsker å løse foreliggende objektive tekniske problem vil være i stand til å modifisere PCR metoden i D11 i henhold til informasjonen i D4 eller D12 eller D13, som beskriver to-trinns PCR metoder med smeltekurveanalyse, for således å komme fram til fremgangsmåten i krav 14. Vi anser følgelig ikke krav 14 for å ha oppfinneshøyde, jf. pl § 2 første ledd.

Tilsvarende argumentasjon gjelder for kravene 15-17 da vi anser at en optimalisering av temperaturer for en smeltekurveanalyse ligger innenfor hva fagmannen vil være i stand til å komme fram til uten oppfinnerisk innsats. Kravene 15-17 har ikke oppfinneshøyde, jf. pl § 2

første ledd. Kravene 18, 20, 22-23 tilfører heller ikke noen ytterlige nye tekniske trekk til krav 14-17, men beskriver kun en velkjent anvendelse av fremgangsmåten i krav 14-17. Kravene 18, 20, 22-23 har følgelig heller ikke oppfinnelseshøyde når de viser tilbake til kravene 14-17, jf. pl § 2 første ledd.

Industriell anvendelse – pl § 3c, andre setning

Oppfinnelsen i foreliggende søknad angår naturlig forekommende biologisk materiale. I samsvar med føringer gitt i forarbeider til lov om endringer i patentloven av 2004.02.01 for å gjennomføre direktiv 98/44/EF om rettslig vern av bioteknologiske oppfinnelser, skal Norge praktisere en restriktiv praksis på dette området, se patentretningslinjene, del C, kap. IV, pkt.2a.2.

Formelle mangler

Kravsettet skal være klart, jf. pl § 8 annet ledd, første setning

Krav 1 er noe uklart da det ikke kommer klart fram at de komplementære forward- og revers-primerene binder oppstrøms og nedstrøms for mål-DNA og at de gjenkjenner en felles DNA målsekvens, jf. figur 2.

Krav 4 gir kun mening når det viser tilbake til krav 2 hvor det er snakk om direct tandem repeats på ubestemt form. For nærmer forklaring, se pr del C kap. III pkt. 4.5.5.

Krav 11 er uklart da det er uklart hva søker mener med "or any combinations thereof". I en PCR trengs det en forward-primer (FP) og en revers-primer (RP). FP primerne er beskrevet i tabell 1 og RP er beskrevet i tabell 2. Uttrykket "or any combinations thereof" kan derfor hentyde at primerparet kan hentes fra kun tabell 1 eller kun tabell 2, noe som ikke gir mening. Tilsvarende kommentarer gjelder også for krav 13.

Videre er krav 11 uklart da søker ikke har vist at en hvilken som helst kombinasjon av primere vil gi ønsket teknisk effekt. Spesielt stiller vi oss tvilende til at primerne med SEK ID NR 1-10, 21 vil fungere optimalt da de ikke inneholder de to GG'ene i 3' ende som søker hevder i beskrivelsen er viktig for å hindre primer-dimers, jf. side 7, siste avsnitt. Videre er forward-primeren med SEK ID NR 22 helt forskjellig fra de andre primerne i tabell 1 (med unntak av primer med SEK ID NR 24 som overlapper med sekvens 22 i tillegg til de øvrige sekvensene i tabell 1). Sekvens 22 innehar heller ikke tilsvarende egenskaper som de øvrige primerne i tabellen mht å være komplementær med revers-primerne.

Krav 12 gir kun mening når det viser tilbake til kravene 5-11 hvor det er snakk om deteksjon av salmonide arter på ubestemt form. For nærmer forklaring, se pr del C kap. III pkt. 4.5.5.

Krav 13 er det uklart da det er uklart hvilke sekvenser som er omfattet av "oligonucleotides with complementary sequences" eller "functional equivalent sequences".

Manglende enhet i kravsettet:

Oppfinnelse 1: kravene 1-13, 19, 21 og delvis kravene 18, 20, 22-23.

Oppfinnelse 2: kravene 14-17, delvis kravene 18, 20, 22-23.

Oppfinnelse 1 beskriver en fremgangsmåte for asymmetrisk PCR og anvendelsen av denne fremgangsmåten for deteksjon av amplifisert nukleinsyre, samt primere og kit til bruk i fremgangsmåten. Oppfinnelse 2 beskriver en fremgangsmåte for deteksjon av kjønnet til

salmonid fisk og kit til anvendelse i fremgangsmåten. Denne fremgangsmåten er ikke basert på en asymmetrisk PCR, men anvender en 2-trinns duplex qPCR.

Vi anser at det overordnede tekniske konseptet felles for de to oppfinnelsene er en PCR metode for deteksjon og identifisering av salmonide spesies og eller kjønn. Det er kjent flere slike fremgangsmåter, jf. søkers egen beskrivelse side 3, linje 16-21, og de særegne fremgangsmåtetekniske trekkene i oppfinnelse 1 er forskjellig fra oppfinnelse 2. Uavhengige oppfinnelser kan ikke kreves vernet i samme søknad jf. pl § 10.

Beskrivelsen

Vi mener det er en skrivefeil i siste setning på side 7 hvor det står at den reverse primeren var forlenget i 3' ende for å favorisere binding til mål DNA og ikke den reverse primeren. Vi mener at dette ikke gir mening, og at det bør endres til å gjelde "den reverse primeren var forlenget i 3' ende for å favorisere binding til mål DNA og ikke til forward primeren". En slik endring vil også samsvare med hva som er beskrevet i krav 8.

Det er oppstått en skrivefeil ved sekvens 1 i tabell 1 (krypterte tegn og ingen sekvens). Sekvensen bør rettes opp i henhold til sekvenslisten.

Søknadens beskrivelse og patentkrav er ikke avfattet på norsk. Vi viser til eget brev med angitt datofrist.

Pålegg

Vi ber dere vurdere det ovenstående. Videre ber vi om at dere sender inn nye krav som er rettet i henhold til våre ovenstående kommentarer i avsnittene "vurdering av patenterbarhet" og "formelle mangler". For en raskere behandling ber vi om at dere tar stilling til alle våre ovenstående kommentarer. Dersom dere er uenig i våre vurderinger og kommentarer ber vi om at dere redegjør for dette.

Dersom det foretas endringer i patentkravene, skal søker angi hvor i basisdokumentene grunnlaget for endringene finnes, jf. pf § 20. Ved levering av endret beskrivelse skal søker angi hvilke deler av beskrivelsen som ikke stemmer med tidligere levert beskrivelse, samt på hvilken måte endringene som er gjort innebærer noe nytt med hensyn til realiteten, jf. pf § 21.

Supplerende gransking

Vi opplyser også om muligheten søker har til å anmode om å få foretatt en supplerende gransking for å avdekke om det foreligger eldre, ikke allment tilgjengelige nasjonale patentsøknader, EPO-søknader som gjelder for Norge, jf. pl § 66f eller internasjonale patentsøknader som er eller kan bli videreført i Norge i henhold til pl § 31, som kan bli nyhetshindrende i henhold til pl § 2 annet ledd annet punktum. Supplerende gransking kan ikke foretas før etter ca. 22 måneder fra den dag søknaden skal anses inngitt i Norge.

Utsatt meddelelse

Til opplysning minner vi om at meddelelse av patent medfører at samtlige dokumenter i saken blir allment tilgjengelige, selv om det ikke er gått 18 måneder fra inngivelsesdagen. Dere kan imidlertid be om at meddelelse av patent skal utsettes til søknaden blir allment t

ilgjengelig etter pl § 22 annet ledd, dvs. etter 18 måneder, jf. pf § 33.

Informasjon om patentering utenfor Norge

Dersom du ønsker å søke patent i utlandet, må du være klar over følgende:

- Oppfinnelsen må ikke være offentliggjort før patentsøknad er levert, dette gjelder også om du selv offentliggjør din egen oppfinnelse. I noen land kan det gjelde andre regler, for eksempel skånefrist (grace period).
- Innen 12 måneder fra du søkte patent i Norge (prioritetsåret) kan du søke patent i utlandet med prioritet fra den norske søknaden. Dette innebærer at patentsøknaden nyhetsmessig vurderes som om den var innlevert samtidig med søknaden i Norge. Dersom andre i løpet av prioritetsåret har søkt patent på en tilsvarende oppfinnelse, vil din patentsøknad gå foran på grunn av eldre prioritet (du var tidligere ute med din patentsøknad).
- Prioritet fra den første søknaden (prioritetssøknaden) kan kreves samtidig med innlevering av søknaden i utlandet, eller den må etterinnsendes innen 16 måneder fra du søkte patent i Norge og senest fire måneder etter innlevering. Du må også levere et prioritetsbevis, og på bestilling lager Patentstyret et slikt prioritetsbevis mot en fastsatt avgift.
- En norsk patentsøknad blir allment tilgjengelig 18 måneder etter innlevering. Dette vil derfor være den absolutt siste frist for å søke patent på hele eller deler av denne oppfinnelsen utenfor Norge. Hvis prioritetsåret er utløpt, vil du bare kunne søke utenlands uten prioritet fra den norske søknaden.

Med vennlig hilsen

Elen Margrethe Brendeford
Direkte telefonnr: 22 38 73 17

Vedlegg: Motholdte publikasjoner; Granskingsrapport

For altut-kunder blir bare publikasjoner som ikke er tilgjengelig som lenke eller som elektronisk vedlegg ettersendt på papir.