

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:98549

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-257480

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 26
del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 30 de octubre de 2013, con el Radicado N°13-257480-00000-0000, por la(s) sociedad(es) Regulus Therapeutics INC, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “COMPUESTOS DE MICROARN Y MÉTODOS PARA MODULAR LA ACTIVIDAD DE MIR - 21” que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2012/034880 del 25 de abril de 2012.

SEGUNDO: Que de conformidad con lo dispuesto en el artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT) y la regla 51bis del Reglamento, que facultan a la Superintendencia sobre la aplicación de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se efectuó el examen de forma a la solicitud, de acuerdo con lo previsto en el artículo 38 de la mencionada Decisión andina.

TERCERO: Que efectuado el examen de forma en cuanto a los requisitos que debe llenar la solicitud y cumplidas las exigencias legales, se ordenó publicar el extracto de esta solicitud en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 682 del 31 de diciembre de 2013, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

CUARTO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el día 11 de abril de 2014, el solicitante presentó petición de examen de patentabilidad, en los términos establecidos en el artículo 44 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

QUINTO: Que el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que: *“Si la oficina nacional competente encontrara que la invención no es patentable o que no cumple con alguno de los requisitos establecidos en esta Decisión para la concesión de la patente, lo notificará al solicitante. Este deberá responder a la notificación dentro del plazo de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación. Este plazo podrá ser prorrogado por una sola vez por un período de treinta días adicionales. (...) Si el solicitante no respondiera a la notificación dentro del plazo señalado, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, la oficina nacional competente denegará la patente”.*

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:98549

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-257480

SEXTO: Que de conformidad con lo dispuesto en el artículo 45 antes mencionado, se realizó el examen de fondo y se requirió a la solicitante mediante Oficio No. 2862, notificado el 24 de marzo de 2015, para que se pronunciara sobre las objeciones efectuadas a la solicitud en cuanto a excepción a la patentabilidad, usos, falta de claridad de la descripción, falta de claridad, concisión y sustento de las reivindicaciones, falta de unidad de invención y carencia de nivel inventivo, de acuerdo con las exigencias de los artículos 14, 18, 20, 25, 28 y 30 de la Decisión 486.

Transcurrido el plazo establecido no se dio respuesta al requerimiento y sugerencias arriba indicados, puesto que la solicitante no atendió a los requerimientos frente a la falta de claridad de la descripción, falta de claridad, concisión y sustento de las reivindicaciones, unidad de invención y carencia de nivel inventivo de la solicitud. Por lo anterior, este Despacho encuentra que a pesar de la respuesta subsisten impedimentos para la concesión por los siguientes motivos:

6.1. Objeto de la invención

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de generar agentes que permitan el tratamiento, prevención o el retraso de enfermedades asociadas con miR – 21, en un sujeto que lo necesite.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos que comprenden un oligonucleótido modificado, en donde la secuencia de nucleobase del oligonucleótido es complementaria a miR – 21.

6.2. Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las objeciones a la claridad, concisión y sustento del capítulo reivindicatorio se mantienen por los siguientes motivos:

Las reivindicaciones 1 y 2 no presentan sustento en el capítulo descriptivo para todos los compuestos que comprenden un oligonucleótido modificado que consiste en 16 a 22 nucleósidos o 16 a 19 nucleósidos ligados, definidos a partir de los patrones de nucleosidos I y II respectivamente, debido a que está definida por una formula general tipo A-B-C donde las definiciones (R)_x, N^B, N^Q, N^M, N^Y y N^Z dan lugar a una gran variedad de compuestos, de los cuales solo unos cuantos fueron obtenidos y probados por la solicitante. Esto se evidencia en el capítulo descriptivo

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:98549

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-257480

en los ejemplos 1 a 6, en los cuales se demuestra que específicamente la inhibición y evaluación de miR – 21, se realizó principalmente para el compuesto denominado 25070, el cual corresponde a un oligonucleótido modificado según el patrón de nucleósidos (I). Adicionalmente los compuestos que comprenden un oligonucleótido modificado se encuentran definidos en términos de un nucleósido, y no se especifica si el grupo fosfato permanece constante, es removido o modificado de la estructura de los patrones definidos de nucleósidos. Tampoco se indican las posiciones en la que se realizan las modificaciones estructurales, y si estas se realizan en la base nitrogenada o en la pentosa. Además se incluyen definiciones imprecisas, al afirmar que el compuesto comprende un “*nucleósido bicíclico*”, “*nucleósido no bicíclico*” y “*nucleósido modificado*”, que abarcan un gran número de posibilidades estructurales que pueden incluir bases nitrogenadas bicíclicas (derivadas de purinas) o no bicíclicas naturales (derivadas de pirimidina), sintéticas o modificadas que no tienen sustento en la descripción.

Finalmente las reivindicaciones 1 y 2 no proporcionan las características técnicas esenciales que definen el compuesto que comprende un oligonucleótido modificado reclamado, es decir, no se proporciona su estructura polinucleótida completa, indicando su respectivo SEQ ID NO, lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica.

Las reivindicaciones 4 - 6 no son claras porque caracterizan un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado en términos de alternativas frente a los componentes estructurales que lo conforman, a partir de un grupo de tres nucleósidos, definidos con las abreviaturas LNA, cEt y ENA, las cuales son imprecisas; ya que corresponden a un grupo de compuestos de nucleósidos muy amplios que comprenden diferentes restos de azúcares, y no permiten distinguir la invención del estado de la técnica.

La reivindicación 18 no es clara porque no define una composición farmacéutica a partir de sus características técnicas esenciales, especificando sus ingredientes, excipientes y las cantidades o proporciones específicas.

6.3. Unidad de invención (Art 25 D 486)

La solicitante manifiesta que las reivindicaciones 1 y 2 del nuevo capítulo reivindicatorio expresan patrones específicos I y II, respectivamente, los cuales comparten la secuencia $N^B-N^Q-N^Q-N^B-(N^Q-N^Q-N^Q-N^B)_3-N^Q-N^Z$ y únicamente difieren en la presencia de $(R)_x$ en el patrón I y N^M en el patrón II, sin embargo este Despacho se

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:98549

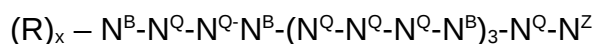
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-257480

permite aclarar que la objeción por unidad de invención se mantiene, debido a que los patrones de nucleosidos se encuentran definidos por una formula general tipo A-B-C donde las definiciones de N^M , N^B , N^Q , N^Z , y $(R)_x Z$ dan lugar a una gran variedad de compuestos, de los cuales solo unos cuantos fueron obtenidos y probados por la solicitante. Por lo tanto la estructura no presenta un único concepto común que relacione el grupo de elementos reclamados evidenciándose hipervariabilidad estructural.

Lo descrito anteriormente se demuestra en los patrones de nucleósidos definidos según las reivindicaciones 1 y 2.

- Patrón de nucleósidos (I)



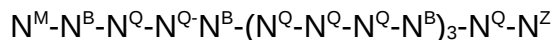
En donde R es, independientemente, un nucleósido no bicíclico; X es de 1 a 4

N^B es, independientemente, un nucleósido bicíclico

N^Q es, independientemente, un nucleósido no bicíclico

N^Z es, independientemente, un nucleósido modificado

- Patrón de nucleósidos (II)



En donde N^M es, independientemente, un nucleósido modificado que no es un nucleósido bicíclico.

N^B es, independientemente, un nucleósido bicíclico

N^Q es, independientemente, un nucleósido no bicíclico

N^Z es, independientemente, un nucleósido modificado

De acuerdo a las características estructurales establecidas en las reivindicaciones 1 a 5, los grupos inventivos pueden estar definidos por las siguientes características esenciales:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:98549

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-257480

- Patrón de nucleósidos (I): Compuestos anti – miR – 21 activos denominados según el capítulo descriptivo 25068, 25070, 25072, 25082, 25922, 25923 y 25924 (Reivindicación 1).
- Patrón de nucleósidos (II): Compuestos anti – miR – 21 (Reivindicación 2).

Se le aclara a la solicitante que en el capítulo descriptivo solo existe sustento para el grupo inventivo (I), ya que específicamente la inhibición y evaluación de miR – 21, se realizó principalmente para el compuesto denominado 25070 como lo demuestran los ejemplo 1 a 6, el cual corresponden a un oligonucleótido modificado según el patrón de nucleósidos (I).

6.4. Determinación del estado de la técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 25 de abril de 2011, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de cual se invoca prioridad.

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

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2007027894	"Antisense compounds having enhanced anti – microRNA activity"	08/Marzo/2007
D2	WO2009106367	"MicroRNA (miRNA) and downstream targets for diagnostic and therapeutic purposes"	03/Septiembre/2009

El documento D1¹ divulga composiciones y métodos para la modulación de pequeños ARNs no codificantes, incluyendo micro ARNs. En particular, la invención hace referencia a compuestos complementarios que comprenden mejoran la habilidad de los compuestos complementarios para hibridizarse con pequeños blancos de ARN no codificantes, particularmente micro ARNs (Pág. 2, párr. [0002]).

El documento D2² divulga regiones promotoras y el uso de microARN, en particular de miR – 21, y los elementos relacionados para el diagnóstico y para la fabricación de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de fibrosis y/o enfermedades relacionadas con fibrosis. Adicionalmente se divulgan diversos oligonucleótidos

1 <http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2007027894A3&KC=A3&FT=D>

2 <http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2009106367A1&KC=A1&FT=D>

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:98549

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-257480

antisentido contra blancos de miR – 21 (Pág. 2, párr. [0001]).

6.5. Nivel Inventivo.

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486: *“Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”.*

En el presente caso, el compuesto que comprende un oligonucleótido modificado reclamado en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: *“Un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que consiste en 16 a 22 nucleósidos ligados, en donde la secuencia de nucleobase del oligonucleótido modificado es complementaria a miR-21 (SEQ ID NO: 1) y en donde el oligonucleótido modificado comprende al menos 16 a 22 nucleósidos contiguos del siguiente patrón de nucleósidos (I) en el sentido 5’ a 3’: (R)_x-N^B-N^Q-N^Q-N^B-(N^Q-N^Q-N^Q-N^B)₃-N^Q-N^Z en donde cada R es.....”* (Ver página 4 del radicado N°13-257480-00006-0000).

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas en los documentos D1 y D2, que representa el estado de la técnica:

Tabla 1

Características esenciales	D1	D2
Compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que consiste en 16 a 22 nucleosidos ligados.	Compuesto antisentido que comprende una pluralidad de nucleosidos (Pág. 35, Rv. 1). Secuencia nucleobase que comprende 22 nucleósidos (Pág. 32, ejemplo 4).	Oligonucleótido modificado que comprende una secuencia que es complementaria a la secuencia nucleobase de de miR – 21 (Pág. 50, párr. 3).
Secuencia de nucleobase del oligonucleótido modificado es complementaria a miR-21	Secuencia nucleobase que comprende 22 nucleósidos, complementaria a la secuencia de miR-21 madura (Pág. 32, ejemplo 4).	El oligonucleótido modificado tiene una secuencia nucleobase que es complementaria a la región de nucleobases 8 – 29 de una secuencia de oligonucleótidos específica (Pág. 50, párr. 4).

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:98549

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-257480

Patrón de nucleósidos (I) en el sentido 5' a 3': (R) _x -N ^B -N ^Q -N ^Q -N ^B -(N ^Q -N ^Q -N ^Q -N ^B) ₃ -N ^Q -N ^Z	Patrón definido por (A-A-B) _n (A-A) _{nn} donde n es 7 y nn es 1 (Pág. 32, ejemplo 4).	Compuesto que comprende un oligonucleótido modificado según las estructura (5') QxQz ¹ (Qy) _n Qz ² Qz ³ Qz ⁴ Q-L (3') (Pág. 103, Rv. 94).
(R) _x nucleósido no bicíclico	A es 2' - MOE o azúcar 2'-O-metoxietilo (Pág. 32, ejemplo 4).	Q es independientemente un nucleósido modificado 2' (Pág. 103, Rv. 94). Nucleósido modificado 2'el cual puede ser un nucleósido 2'-O-metoxietilo (Pág. 105, Rv. 112).
N ^B nucleósido bicíclico	B es un azúcar bicíclica modificada (Pag. 35, Rv. 8). B es LNA (Pág. 32, ejemplo 4).	Q es independientemente un nucleósido modificado 2' (Pág. 103, Rv. 94). Nucleósido modificado 2'el cual puede ser un nucleósido bicíclico (Pág. 105, Rv. 112).
N ^Q nucleósido no bicíclico	A es 2' - MOE o azúcar 2'-O-metoxietilo (Pág. 32, ejemplo 4).	Q es independientemente un nucleósido modificado 2' (Pág. 103, Rv. 94).
N ^Z nucleósido modificado	Nucleósido bicíclico modificado (Pág. 35, Rv. 7).	Nucleósido modificado 2'el cual puede ser un nucleósido bicíclico (Pág. 105, Rv. 112).

Como se dijo anteriormente, el documento D1 es considerado el estado de la técnica cercano a la invención definido en la reivindicación 1, porque divulga un compuesto complementario para mejorar la capacidad de inhibir ARNm (Pág. 29, párr. [0006] – [0008]), descrito por la formula (A – B)_{ii} – (A)_i, donde A es un nucleósido que tiene un primer fragmento de azúcar, B es un nucleósido que tiene una segundo fragmento de azúcar , y los subíndices indican el número de regiones que se repiten de cada nucleósido o bloque de nucleósidos. Se presenta una notación alternativa definida como "A₅-B₁-A₅-B₁-A₄-B₁-A₆", la cual indica que cinco nucleosidos tiene un resto de azúcar "A" seguido por un nucleósido que tiene un resto de azúcar "B" y así sucesivamente. Los patrones de nucleósidos complementarios modificados modulan la actividad, y se dirigen hacia miR-21 (Pág. 32, ejemplo 4).

En cuanto al documento D2 divulga un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que consiste de 12 a 30 nucleósidos ligados, el cual tiene una secuencia nucleobase complementaria a miR – 21 o un precursor de la misma, con el objetivo de

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:98549

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-257480

desarrollar un método de tratamiento o diagnóstico contra la fibrosis o alguna enfermedad relacionada (Pág. 92, reivindicación 1). Además se divulgan composiciones farmacéuticas que comprenden oligonucleótidos modificados y métodos para inhibir la actividad de miR – 21, que comprenden poner en contacto un fibroblasto con un oligonucleótido modificado complementario con miR - 21 (Pág. 97, Rv. 43 – 45).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y los oligonucleótidos complementarios a miR-21 divulgados en el documento D1 consiste en el patrón de nucleósidos contiguos (I).

No hay evidencia de avances o ventajas asociadas al diseño de oligonucleótidos complementarios a miR-21, reclamados en en la presente solicitud, debido a que la reivindicación no define la estructura del compuesto que comprende un oligonucleótido modificado, ya que es necesario especificar completamente las secuencias de polinucleótidos con su respectivo SEQ ID No. que caracterizan dichos compuestos, por lo cual no es posible establecer cuál es el aporte al estado de la técnica con el diseño de la alternativa propuesta.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “Cómo proveer un compuesto que comprenda un oligonucleótido modificado alternativo que sea complementario a miR-21, útil en el tratamiento, prevención o retraso de enfermedades asociadas con miR-21”.

Sin embargo el documento D2 ya divulgaba el desarrollo de compuestos que comprenden oligonucleótidos modificados que comprenden entre 12 a 30 nucleósidos ligados, en donde la secuencia de nucleobase del oligonucleótido modificado es complementaria a miR – 21, los cuales son útiles en el tratamiento de fibrosis en un sujeto que tiene o se sospecha que presenta dicha enfermedad (Pág. 91, Rv. 1). En algunas realizaciones el compuesto que comprende un oligonucleótido modificado está conformado por 22 nucleósidos ligados (Pág. 55, párr. 1), en donde al menos un nucleósido tiene modificaciones en el azúcar del tipo 2 – MOE o donde al menos un nucleósido comprende una nucleobase modificada, donde cada citosina es una citosina 5-metilo (Pág. 100, Rv. 63 - 70).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría las sugerencias para desarrollar compuestos que comprenden oligonucleótidos modificados, en donde la secuencia de nucleobase del oligonucleótido modificado es complementaria a miR – 21 divulgadas en el documento D2 y los patrones de

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:98549

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-257480

nucleósidos complementarios modificados que modulan la actividad, y se dirigen hacia miR-21, divulgados en el documento D1, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud, por lo cual se considera obvia.

En conclusión, la reivindicación 1 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Las reivindicaciones 2 – 22 no mencionan características inventivas adicionales para el compuesto que comprenden un oligonucleótido modificado de la reivindicación 1, por lo cual se considera que tampoco tienen nivel inventivo.

En respuesta al argumento de la solicitante según el cual los compuestos reivindicados según los patrones I y II son especialmente inhibidores efectivos de la actividad de miR-21, este Despacho se permite aclarar que el documento D1 aunque no divulga específicamente los patrones de nucleósidos contiguos I y II, si divulga el desarrollo de compuestos que comprenden oligonucleótidos modificados complementarios a miR-21, los cuales fueron evaluados para determinar su actividad inhibidora en un ensayo de luciferasa empleando pGL3-MCS2 (Promega), por medio de un constructo que fue introducido en células Hela, estableciendo que dichos compuestos aumentan la expresión de luciferasa, demostrando la actividad inhibidora de miR – 21 (Pág. 32, ejemplo 4). Adicionalmente el documento D1 ya sugería compuestos que comprenden oligonucleótidos modificados que consisten en 22 nucleósidos (Pág. 32, ejemplo 4), caracterizados por tener nucleósidos bicíclicos con restos de azúcar sustituidos conformados por puentes (CH₂) – O entre las posiciones 4' y 2' del anillo furanosa (LNA), y nucleósidos no bicíclicos con modificaciones 2' - O – metoxietilo o azúcar 2' - MOE (Pág. 32, ejemplo 4). En cuanto al documento D2 divulga métodos para inhibir la actividad de miR – 21, útiles en el tratamiento de trastornos proliferativos a partir de la administración de compuestos que comprenden oligonucleótidos modificados que constan de 12 a 30 nucleósidos enlazados, en los que la secuencia nucleobase del oligonucleótido modificado es complementario con miR – 21, siendo efectivos en la inhibición de la formación de tejido conectivo fibroso en exceso (Pág. 89, párr. 2 – Pág. 97, Rv. 43 – 46), por lo cual el efecto técnico asociado por la solicitante según el cual los compuestos obtenidos a partir de los patrones específicos I y II son inhibidores efectivos de la actividad de miR - 21, no es inesperado ni sorprendente a la luz de la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D2, y por lo tanto se considera que la solicitud no presenta altura inventiva.

En conclusión, teniendo en cuenta que los argumentos de la solicitante no desvirtúan de manera alguna las objeciones a la patentabilidad ya sustentadas, el

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:98549

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-257480

Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada "COMPUESTOS DE MICROARN Y MÉTODOS PARA MODULAR LA ACTIVIDAD DE MIR - 21".

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la(s) sociedad(es) Regulus Therapeutics INC., advirtiéndole(s) que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 18 Dic 2015

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO, JBENOIT@GPZLEGAL.COM

Elaboró: Mario Andres Forero
Revisó: Sandra Carolina Crespo
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez
Aprobó: José Luis Londoño FernÁndez