

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 13026

Ref. Expediente N° 16026442

Señor(a)
REGULUS THERAPEUTICS INC
notificaciones@bc.com.co

Asunto: PATENTE DE INVENCION - PCT

Patente de Invención	PT	Patente de Modelo de Utilidad			
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	PCT	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/US2012/034880				
Fecha de Presentación Internacional	25 de abril de 2012				

Como resultado del examen de fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción	N° 16-026442-00000-0000	4 de febrero de 2016
	N° 16026442	09 de mayo de 2017
Reivindicaciones:	N° 16-026442-00000-0000	4 de febrero de 2016
	N° 16026442	09 de mayo de 2017
Dibujos:	N° 16-026442-00000-0000	4 de febrero de 2016
	N° 16026442	09 de mayo de 2017
Prioridad(es):	País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 61/478.767 Fecha: 25 de abril de 2011	
	País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 61/565.779 Fecha: 1 de diciembre de 2011	

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido y el contenido técnico de esta solicitud corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Presentación de solicitud(es) Fraccionaria(s) (Art. 25 y 36 D 486)

Oficio N° 13026

Ref. Expediente N° 16026442

Se acepta para examen la solicitud fraccionaria identificada bajo el radicado N° 16026442 del 04 de febrero de 2016, porque no implica ampliación de la materia contenida en la solicitud inicialmente presentada según el Radicado N° 13-257480-00013-0000.

4. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Título 10 de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que 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. En el presente caso se estudiarán las reivindicaciones 1 a 14 del capítulo reivindicatorio del Radicado N° 16026442 del 09 de mayo de 2017, de acuerdo al pago de la tasa establecida para las reivindicaciones adicionales.

Título de la solicitud: “COMPUESTOS DE MICROARN Y MÉTODOS PARA MODULAR LA ACTIVIDAD DE MIR-21”

El problema planteado en esta solicitud consiste en la continua 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 nucleobases del oligonucleótido modificado es complementaria a miR-21 y en donde el oligonucleótido modificado tiene un patrón de nucleósidos específico.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C12N 15/113, A61P 35/00.

5. De la solicitud de patente

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

- 1- La reivindicación 1 no es clara ni presenta sustento en el capítulo descriptivo para todas los compuestos que comprenden un oligonucleótido modificado que consiste en 8 a 19 nucleósidos ligados, definidos a partir del patrón de nucleósidos V en la orientación 5' a 3'; debido a que está definida por una formula general tipo ABC donde las definiciones de N^M, N^B, N^Q y N^Z dan lugar a una gran variedad de compuestos, de los cuales solo unos cuantos fueron obtenidos y probadas por la solicitante. Cabe resaltar que como se evidencia en los ejemplos divulgados en el capítulo descriptivo (Pág. 117 a 127 del Radicado N° 16026442 del 09 de mayo de 2017), únicamente se presenta sustento con pruebas técnicas para la producción del compuesto anti-miR21 No. 25220, el cual como se demuestra según los ejemplos 4 a 7 y la Fig. 2, dicho compuesto fue capaz de inhibir efectivamente miR-21 *in vitro* e *in vivo*, siendo un agente candidato para el tratamiento o la prevención de fibrosis, incluyendo fibrosis renal. Se le sugiera a la solicitante definir dicho compuesto a partir de sus características técnicas esenciales, y restringir el objeto reclamado a una razonable generalización de los compuestos que comprenden un oligonucleótido modificado de acuerdo al patrón

Oficio N° 13026

Ref. Expediente N° 16026442

de nucleósidos V, que tienen sustento en la descripción. Se le recuerda a la solicitante que la reivindicación independiente debe ser autosuficiente y comprender todas las características técnicas esenciales del compuesto reclamado, es decir indicando su estructura polinucleótida completa, con respectivo SEQ ID NO; y no es correcto definirlo a partir de nombres generales de moléculas, ni a partir de alternativas frente a los componentes estructurales que lo conforman ya que esta definición no permite distinguir la invención inequívocamente del estado de la técnica.

- 2- La reivindicación 1 no es clara porque define un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado en términos de que la secuencia nucleobase de dicho oligonucleótido es complementario a miR21, y a partir de términos como “*nucleósido bicíclico*”, “*nucleósido no bicíclico*” y “*nucleósido modificado*”, los cuales son definiciones imprecisas, debido a que incluyen 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. Adicionalmente si se afirma que el oligonucleótido o el nucleósido es modificado es indispensable indicar la posición en la que se realiza la modificación e indicar si la modificación se realiza en la base nitrogenada o en la pentosa que comprenden dicho nucleósido. Se le sugiere a la solicitante definir un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado en términos de sus características técnicas esenciales estructurales.
- 3- La reivindicación 3 no tiene sustento en la descripción porque hace referencia a porcentajes de complementariedad de la secuencia de nucleobase del oligonucleótido modificado, sin embargo en la descripción no se hace referencia a que la solicitante haya hecho sustituciones, inserciones o eliminación de nucleótidos que justifiquen el reclamar moléculas con un 90 o 95% de complementariedad con la secuencia de nucleobase de miR-21 (SEQ ID NO: 1), de manera que se demuestre que una molécula que tenga una estructura con dichas características posee algún tipo de efecto técnico. Se sugiere a la solicitante caracterizar las posibles variantes estructurales de la secuencias citadas en esta reivindicación por su secuencia completa, la cual además debe estar adjunta en un listado aparte con su respectivo SEQ ID NO, dichas variantes deben estar completamente sustentadas en la descripción. Por último se recuerda a la solicitante que no es correcto emplear definiciones indicando porcentajes de complementariedad, puesto que esta definición no permite establecer la secuencia de nucleobase complementaria a miR – 21 exacta a la que se refiere.
- 4- Las reivindicaciones 4 a 6 no son claras porque se caracteriza un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado en términos de alternativas frente a los componentes estructurales que lo conforman, al indicar que cada nucleósido bicíclico se selecciona independientemente de un nucleósido LNA, cEt y ENA, las cuales corresponden a definiciones imprecisas que comprenden un grupo de compuestos de nucleósidos muy amplios que contienen diferentes restos de azúcares. Se le recomienda a la solicitante caracterizar los nucleósidos específicos que constituyen el compuesto reclamado y definirlo a partir de sus características técnicas esenciales, es decir a partir de su estructura oligonucleótida completa, indicando su respectiva SEQ ID NO, con el fin de poder distinguirlo inequívocamente del estado de la técnica.

Oficio N° 13026

Ref. Expediente N° 16026442

- 5- Las reivindicaciones 1 a 3, 12 y 11 no son claras porque los términos “*al menos*” y “*opcionalmente*” son imprecisos, por lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término preciso o un rango concreto.
- 6- Las reivindicaciones 1 a 13, no son claras porque definen un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que es complementario a miR-21 en términos de alternativas frente a los componentes estructurales que lo conforman, y no se define a partir de sus características técnicas esenciales. Se le recuerda a la solicitante que un oligonucleótido modificado se debe definir exclusivamente en términos de su estructura nucleótida completa, indicando su respectivo SEQ ID NO, y no es correcto definirlo a partir de nombres generales de moléculas, ni a partir de alternativas frente a los componentes estructurales que lo conforman ya que esto no permite distinguir la invención inequívocamente del estado de la técnica.
- 7- Las reivindicaciones 2 y 10 no presentan sustento en la descripción con pruebas técnicas que demuestre el desarrollo de un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que consiste en 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 y 18. De hecho el capítulo descriptivo (Radicado N° 16026442 del 09 de mayo de 2017) únicamente evidencia la producción de un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que consiste de 19 nucleósidos ligados de acuerdo al patrón de nucleósidos V, y caracterizado según la secuencia de nucleobase de SEQ ID NO: 3 (compuesto anti-miR21 No. 25220). Se le sugiera a la solicitante definir dicho compuesto a partir de sus características técnicas esenciales, y restringir el objeto reclamado a una razonable generalización de los compuestos que comprenden un oligonucleótido modificado de acuerdo al patrón de nucleósidos V, que tienen sustento en la descripción.
- 8- La reivindicación 14 no es clara ya que no define un método para inhibir la actividad de miR-21, a partir de sus características técnicas esenciales, es decir indicando una secuencia lógica de etapas y condiciones específicas que le permitan a la persona normalmente versada en la materia la implementación del método. Se le sugiere a la solicitante realizar las correcciones necesarias.

Dibujos y secuencias (Art. 28 y 29 D 486)

Dado que esta solicitud se refiere a secuencias de nucleótidos, deben presentarse las listas en forma separada de la descripción, bajo el título: "Listado de secuencias" y anexarlas en formato digital de acuerdo con el estándar ST25.

6. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: 25 de abril de 2011, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2007/027894	“Antisense compounds having enhanced anti – microRNA	08/Marzo/2007

Oficio N° 13026

Ref. Expediente N° 16026442

		activity”	
D2	WO2009/106367	“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, se hace referencia a compuestos complementarios que comprenden nucleósidos modificados químicamente dispuestos en patrones específicos los cuales mejoran la habilidad de los compuestos complementarios para hibridarse con pequeños blancos de ARN no codificantes, particularmente micro ARNs (Pág. 2, párr. [0002]). Los compuestos comprenden una pluralidad de nucleósidos, los cuales se encuentran modificados en la posición 2'-O-alkilo y una pluralidad de nucleósidos con modificaciones en el azúcar (Pág. 3, párr. [0004]).

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

7. Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)

Nivel Inventivo (Art. 18 D486)

La reivindicación 1 consiste en *“Un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que consiste en 8 a 19 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 8 nucleósidos contiguos del siguiente patrón de nucleósidos V en el sentido 5' a 3': NM-NB-(NQ-NQ-NB-NB)4-NZ en donde NM es un nucleósido modificado que no es un nucleósido bicíclico; cada NB es un nucleósido bicíclico; cada NQ es un nucleósido no bicíclico; y NZ es un nucleósido modificado”* (Pág. 2, Radicado N°16026442 del 09 de mayo de 2017).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Compuesto que comprende un oligonucleótido modificado complementario a miR-21	Compuesto complementario a miR-21 (Pág. 32, ejemplo 4).	Oligonucleótido modificado que tiene una secuencia que es complementaria a la secuencia nucleobase de miR – 21 (Pág. 50, párr. 3).
Consiste de 8 a 19 nucleósidos enlazados	Secuencia nucleobase que comprende 22 nucleósidos (Pág. 32, ejemplo 4).	Oligonucleótido modificado con una secuencia nucleobase que es complementaria a la región de nucleobases 8 – 29 de una secuencia de oligonucleótidos

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

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

Oficio N° 13026

Ref. Expediente N° 16026442

		especifica (Pág. 50, párr. 4).
Patrón de nucleósidos (V) en el sentido 5' a 3': NM-NB-(NQ-NQ-NB-NB)4-NZ	Patrón definido por (A-A-B)n (A-A)nn donde A es 2' - MOE, B es LNA, n es 7 y nn es 1 (Pág. 32, ejemplo 4).	No registra

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga un compuesto complementario descrito por la formula $(A - B)_{II} - (A)_I$, donde A es un nucleósido que tiene un primer fragmento de azúcar y 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 nucleósidos tiene un resto de azúcar "A" seguido por un nucleósido que tiene un resto de azúcar "B" y así sucesivamente. Los compuestos complementarios pueden ser empleados para mejorar la capacidad de inhibir ARNm (Pág. 29, párr. [0006] – [0008]). Específicamente se presentan patrones de nucleósidos complementarios modificados que modulan la actividad, y se dirigen hacia miR-21, pero dichos nucleósidos complementarios no se encuentran limitados a modular únicamente la actividad de miR-21 (Pág. 32, ejemplo 4). Adicionalmente los compuestos complementarios a miR-21 se evaluaron para determinar su actividad inhibidora en un ensayo de luciferasa, usando pGL3-MCS2 (Promega) por medio de un constructo que fue introducido en células Hela, indicando que dichos compuestos generan un aumento en la expresión de luciferasa, demostrando su actividad inhibidora (Pág. 32, ejemplo 4).

La diferencia entre el compuesto que comprende un oligonucleótido modificado complementario a miR-21 definido en la reivindicación 1, y el compuesto complementario a miR-21 divulgado en el documento D1, consiste en el patrón de nucleósidos (V) presentado en la respectiva reivindicación.

No hay evidencia de avances o ventajas asociadas al diseño de un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado complementario a miR-21 divulgado en la presente solicitud, puesto que la reivindicación no define adecuadamente la estructura polinucleótida completa de dicho compuesto con su respectivo SEQ ID NO, y por lo tanto no es posible establecer cuál es el aporte al estado de la técnica con el diseño de la alternativa propuesta. Sin embargo, la solicitante evidencia en los ejemplos divulgados en el capítulo descriptivo (Pág. 117 a 127 - Ejemplos 4 a 7 y la Fig. 2 - Radicado N° 16026442 del 09 de mayo de 2017), la producción del compuesto anti-miR21 No. 25220, caracterizado a partir de la secuencia nucleobase SEQ ID NO: 3, el cual fue capaz de inhibir efectivamente miR-21 *in vitro* e *in vivo*, siendo un agente candidato para el tratamiento o la prevención de fibrosis, incluyendo fibrosis renal.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: Cómo modificar el compuesto que comprende un oligonucleótido modificado complementario a miR-21 divulgado en el documento D1, para producir un compuesto alternativo, útil en el tratamiento, prevención o retraso de enfermedades asociadas con miR-21.

Oficio N° 13026

Ref. Expediente N° 16026442

Sin embargo, el documento D2 ya sugería la producción de compuestos que comprenden oligonucleótidos modificados que consisten en 15 a 24 nucleósidos ligados (Pág. 7, Párr. 1), los cuales presentan modificaciones estructurales en nucleósidos del tipo 2'-O-alquilo o sustituciones de restos de azúcar tales como (LNA) entre otras de modificaciones químicas, en donde la secuencia de nucleobases del oligonucleótido modificado es complementaria a miR-21 (Pág. 50, párr. 3), y en la cual se presenta adicionalmente al menos un nucleósido con 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. 10, Párr. 2 - Pág. 100, Rv. 63 a 70). Dichos oligonucleótidos modificados fueron capaces de inhibir la actividad de miR-21 *in vivo*, empleando un modelo de hipertrofia inducida por sobrecarga de presión en ratones, para evaluar la insuficiencia cardíaca humana, en donde este modelo genera una respuesta de estrés cardíaco reproducible a través de la constricción de la aorta transversal (TAC) (Pág. 76, ejemplo 3).

Por lo tanto, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría las modificaciones estructurales en nucleósidos divulgadas en el documento D2 y las enseñanzas para el desarrollo de compuestos que comprenden oligonucleótidos modificados que son complementarios a miR-21, divulgadas en el documento D1, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud, por lo cual se considera obvia.

En consecuencia, la reivindicación 1 de acuerdo con lo divulgado en los documentos D1 y D2, carece de nivel inventivo (Art. 18).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 14, no mencionan alguna característica que haga inventivo el compuesto de la reivindicación 1, por lo cual se considera que tampoco tienen nivel inventivo.

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2007/027894	1 a 14	Nivel inventivo
D2	WO2009/106367	1 a 14	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45, de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, 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 llegara a modificar: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presente un nuevo capítulo reivindicatorio, y desee que se realice un nuevo examen de patentabilidad a esta modificación, no deberá pagar la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente a la tasa de examen de patentabilidad. En todo caso, el número de requerimientos por no patentabilidad estará supeditado a que el término del estudio de patentabilidad no sea superior a 18 meses, contados desde la publicación de la

Oficio N° 13026

Ref. Expediente N° 16026442

solicitud de patente de invención. Adicionalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones deberá pagar la tasa por reivindicación adicional.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante para los sesenta (60) días.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el Título I, Actuaciones ante la Superintendencia de Industria y Comercio; Capítulo sexto, publicación, comunicación, notificación y ejecutoria de las decisiones de la Superintendencia de Industria y Comercio, informándoles que contra el mismo no procede el recurso de la vía gubernativa.

Atentamente,



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES (C)

Elaborado: MARIO ANDRÉS FORERO CUJIÑO
Revisado: MARIO ANDRÉS FORERO CUJIÑO
Aprobado: JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ