

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 13665

Ref. Expediente N° 15305046

Señor(a)
ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC.
mjaramillo@gpzlegal.com

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/US2014/039149				
Fecha de Presentación Internacional	22 de mayo de 2014				

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° 15-305046-00000-0000	23 de diciembre de 2015
Reivindicaciones:	N° 15-305046-00000-0000	23 de diciembre de 2015
	N° 15-305046-00006-0000	23 de junio de 2016
Dibujos:	N° 15-305046-00000-0000	23 de diciembre de 2015
Secuencias:	N° 15-305046-00000-0000	23 de diciembre de 2015
Prioridad(es):	País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 61/912, 988 Fecha: 6 de diciembre de 2013 País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 61/826,178 Fecha: 22 de mayo de 2013	

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. 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

Oficio N° 13665

Ref. Expediente N° 15305046

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 70 del capítulo reivindicatorio del Radicado N° 15-305046-00006-0000 del 23 de junio de 2016, de acuerdo al pago de la tasa establecida para las reivindicaciones adicionales.

Título de la solicitud: “COMPOSICIONES DE ARNi DE TMPRSS6 Y MÉTODOS DE USO DE LAS MISMAS”

El problema planteado en esta solicitud consiste en la continua necesidad de generar tratamientos más eficaces para los trastornos asociados a la sobrecarga de hierro relacionados con la expresión de TMPRSS6, la cual puede producir exceso de deposición de hierro en diversos tejidos y puede conducir a daño tisular y de órganos.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un agente de ARNi bicatenario que comprende una hebra sentido y una hebra antisentido que forman una región bicatenaria, en el que dicha hebra sentido comprende 15 nucleótidos contiguos de la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 1, y dicha hebra antisentido comprende 15 nucleótidos contiguos de la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 6; y composiciones que comprenden dichos agentes de ARNi bicatenario.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C12N 15/113 // 9/64, A61K 31/713.

4. De la solicitud de patente

Título

El título de la solicitud de la patente de invención contiene la palabra “uso” y de acuerdo con el Art. 14 D 486, los usos no son patentables, por lo cual se sugiere a la solicitante hacer la corrección necesaria.

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

El capítulo reivindicatorio no es conciso porque contiene un excesivo número de reivindicaciones independientes, lo cual hace difícil definir cuál es el objeto que se busca proteger. Adicionalmente se considera redundante porque contiene una gran cantidad de reivindicaciones que reclaman el mismo objeto.

- 1- La reivindicación 1 no es clara porque define un ARNi bicatenario en términos de que este comprende 15 nucleótidos contiguos de la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 1, y dicha hebra antisentido comprende 15 nucleótidos contiguos de la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 6, lo cual al hacer referencia al enlazador abierto “*comprende*” podría abarcar no solo una secuencia de 15 nucleótidos, sino toda la secuencia de nucleótidos que caracteriza el gen que codifica la TMPRSS6 de *Homo sapiens* (SEC ID N°: 1), o la secuencia de nucleótidos del complemento inverso de SEC ID N°: 1 (SEC ID N°: 6). Se le sugiere la solicitante definir el ARNi bicatenario en términos del enlazador cerrado “*consiste*”, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica.

Oficio N° 13665

Ref. Expediente N° 15305046

- 2- Las reivindicaciones 1 y 2 no son claras porque definen un ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) en términos de que este presenta sustancialmente todos los nucleótidos de la hebra sentido y sustancialmente todos los nucleótidos de la hebra antisentido modificados, y no se indican el tipo de modificaciones estructurales específicas que se realizan sobre la cadena sentido y la cadena antisentido que conforman dicha molécula bicatenaria, las cuales pueden incluir por ejemplo un desoxi-timina (dT) del extremo 3, un nucleótido modificado con 2'-O-metilo, un nucleótido modificado con 2'-flúor, un nucleótido modificado con 2'-desoxi, un nucleótido bloqueado, un nucleótido abásico, un nucleótido modificado con 2'-amino, un nucleótido modificado con 2'-alquilo, un nucleótido de morfolino, un fosforamidato, un nucleótido que comprende una base no natural, un nucleótido que comprende un grupo 5'-fosforotioato, un nucleótido que comprende un fosfato en 5 o mimético de fosfato en 5, y un nucleótido terminal asociado a un derivado de colesterilo o un grupo bisdecilamida del ácido dodecanoico entre otros. Se le recuerda a la solicitante que la reivindicación independiente debe ser autosuficiente y comprender todas las características técnicas esenciales de la molécula de ARNip reclamada. Se le recuerda a la solicitante que un ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) se debe definir exclusivamente por sus características técnicas esenciales, es decir indicando la estructura nucleótida completa de cada una de las hebras sentido y antisentido, con su respectivo SEQ ID NO, con el fin de poder distinguirlo inequívocamente del estado de la técnica.
- 3- La reivindicación 1, no es clara porque no define el ligando específico que se encuentra conjugado a la hebra sentido de la molécula de ARNbc. Se le sugiere a la solicitante realizar las aclaraciones necesarias.
- 4- Las reivindicaciones 4, 26 y 27, no son claras porque definen un ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) en términos de alternativas frente a los componentes estructurales que lo conforman, y no se define a partir de sus características técnicas esenciales, es decir su estructura nucleótida completa. Se le recuerda a la solicitante que un ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) se debe definir exclusivamente por sus características técnicas esenciales, es decir indicando su estructura oligonucleótida completa (con su respectivo SEQ ID No.) que caracteriza la cadena sentido y la cadena antisentido, y no se aceptan definiciones 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.
- 5- Las reivindicaciones 4 a 6, 7 a 17, 26, 27, 32, 33, 36, 39, 41 a 49, 51, 52, 56 y 57 no son claras porque definen un ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) en términos de los resultados que se pretenden alcanzar con la modificación estructural al indicar que una o ambas hebras comprenden una protuberancia 3' de uno o dos nucleótidos; que las modificaciones en los nucleótidos están seleccionadas del grupo que consiste en LNA, HNA, CeNA, 2'-metoxietilo, 2'-O-alquilo, 2'-O-alilo, 2'-C-alilo, 2'-flúor, 2'-desoxi, 2'-hidroxilo, y combinaciones de los mismos; que el agente de ARNi bicatenario comprende además un enlace internucleotídico fosforotioato o metilfosfonato; que el enlace internucleotídico fosforotioato o metilfosfonato está en el extremo 3' de una hebra; que el enlace internucleotídico fosforotioato o metilfosfonato está en el extremo 5' de una hebra;

Oficio N° 13665

Ref. Expediente N° 15305046

que dicho agente de ARNi comprende 6-8 enlaces internucleotídicos de fosforotioato; que todos los n_p' están ligados a nucleótidos vecinos mediante enlaces fosforotioato. En este caso las reivindicaciones incluirían no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere a la solicitante definir el ARNbc exclusivamente a partir de características técnicas esenciales, es decir especificando la estructura polinucleótida de doble cadena completa (con su respectivo SEQ ID No.) que caracteriza la cadena sentido y la cadena antisentido, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica.

- 6- Las reivindicaciones 7 a 24, 26, 27, 44 a 49 no presentan sustento en la descripción porque definen un ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) en términos de que comprende una hebra sentido complementaria a una hebra antisentido, en la que cada hebra tiene aproximadamente 14 a aproximadamente 30 nucleótidos de longitud, en el que dicho agente de ARNi bicatenario se representa por la fórmula (III): sentido: $5' n_p - N_a - (XXX)_i - N_b - YYY - N_b - (ZZZ)_j - N_a - n_q 3'$; antisentido: $3' n_p' - N_a' - (X'X'X')_k - N_b' - Y'Y'Y' - N_b' - (Z'Z'Z')_l - N_a' - n_q' 5'$ (III); lo cual abarca un sin número de posibilidades estructurales para la molécula de ARNbc, las cuales no han sido exploradas ni producidas por la solicitante. Se le sugiere a la solicitante limitar el objeto reclamado a una razonable generalización de los agentes de ARNbc producidos, que presentan sustento en la descripción (Tablas 1, 2, 4, 5, 8, 10 y 12 - Radicado N° 15-305046-00000-0000), y definir dichas moléculas exclusivamente a partir de características técnicas esenciales, es decir especificando la estructura polinucleótida de doble cadena completa (con su respectivo SEQ ID No.) que caracteriza la cadena sentido y la cadena antisentido de dicha molécula, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica.
- 7- La reivindicación 28, no es clara porque no define el conector específico que une la molécula de ARNbc con el ligando de GalNAc. Se le sugiere a la solicitante realizar las aclaraciones necesarias.
- 8- Las reivindicaciones 58 a 62 no son claras porque no definen un ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) capaz de inhibir la expresión de TMPRSS6 (matriptasa-2) en una célula en términos de sus características técnicas esenciales, es decir especificando la estructura polinucleótida completa de la hebra sentido y la hebra antisentido (con su respectivo SEQ ID No.) de dicha molécula, tal y como se evidencia en las tablas 1, 2, 4, 5, 8, 10 y 12 del capítulo descriptivo (Radicado N° 15-305046-00000-0000). Se le recuerda a la solicitante que la reivindicación independiente debe ser autosuficiente y comprender todas las características técnicas esenciales de la molécula de ARNi reclamada, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica. Se le sugiere a la solicitante realizar las aclaraciones necesarias.
- 9- Las reivindicaciones 58 a 62 no presentan sustento en la descripción porque definen un ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) en términos de que comprende una hebra sentido complementaria a una hebra antisentido, en el que dicha hebra antisentido comprende una región complementaria a parte de un ARNm que codifica TMPRSS6, en la que cada hebra tiene aproximadamente 14 a aproximadamente 30 nucleótidos de longitud, en el que dicho agente de ARNi bicatenario se representa por la fórmula (III): sentido: $5' n_p - N_a - (XXX)_i - N_b - YYY - N_b$

Oficio N° 13665

Ref. Expediente N° 15305046

-(ZZZ)_j -N_a-n_q 3'; antisentido: 3' n_p'-N_a'-(X'X'X')_k-N_b'-Y'Y'Y'-N_b'-(Z'Z'Z')_l-N_a'-n_q' 5' (III); lo cual abarca un sin número de posibilidades estructurales para la molécula de ARNbc, las cuales no han sido exploradas ni producidas por la solicitante. Se le sugiere a la solicitante limitar el objeto reclamado a una razonable generalización de los agentes de ARNbc producidos, que presentan sustento en la descripción (Tablas 1, 2, 4, 5, 8, 10 y 12 - Radicado N° 15-305046-00000-0000), y definir dichas moléculas exclusivamente a partir de características técnicas esenciales, es decir especificando la estructura polinucleótida de doble cadena completa (con su respectivo SEQ ID No.) que caracteriza la cadena sentido y la cadena antisentido de dicha molécula, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica.

- 10-Las reivindicaciones 1, 58 a 62 no son concisas porque reclaman un agente de ARNi bicatenario que puede inhibir la expresión de TMPRSS6 (matriptasa-2) en una célula, en más de una reivindicación independiente. Se le recuerda a la solicitante que por categoría inventiva de producto solo puede haber una reivindicación independiente y las demás si son verdaderas modalidades deben presentarse en la forma de reivindicaciones dependientes.
- 11-El capítulo descriptivo no es claro porque presenta dos reivindicaciones numeradas con el número 62, por lo cual este Despacho se permite aclarar que se numeraran como las reivindicaciones 62 y 62a para efectos del análisis de patentabilidad. Se le sugiere a la solicitante realizar las aclaraciones necesarias.
- 12-Las reivindicaciones 54 y 62a no son concisas porque reclaman de manera repetitiva que el agente de ARNi bicatenario es seleccionado del grupo que consiste en AD-59743, AD-60940 y AD-61002. Se le sugiere a la solicitante unificar en una sola reivindicación las características técnicas esenciales del agente de ARNi bicatenario.
- 13-Las reivindicaciones 54, 55 y 62a no son claras porque definen un agente de ARNi bicatenario, haciendo referencia a elementos de la descripción, al caracterizar dicho agente en términos de que este es seleccionado del grupo que consiste en AD-59743, AD-60940 y AD-61002. Se le recuerda a la solicitante que las reivindicaciones deben ser claras por si solas y no es correcto hacer referencia a figuras, tablas, dibujos o a elementos de la descripción ya que no es posible realizar una comparación estructural con el estado de la técnica. Se sugiere a la solicitante eliminar dichas referencias de las reivindicaciones mencionadas.
- 14-Las reivindicaciones 1, 7, 56, 58 a 62 y 63 no son claras porque los términos “aproximadamente” y “sustancialmente” 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.
- 15-La reivindicación 64 no es clara ya que hace referencia a una célula que no se encuentra definida en términos de una línea celular, por lo cual podría entenderse como parte de un organismo completo y por ende considerarse como un objeto exceptuado de patentabilidad. Se le sugiere a la solicitante realizar las aclaraciones necesarias.

Oficio N° 13665

Ref. Expediente N° 15305046

16-Las reivindicaciones 66 y 68 no son claras porque definen una composición farmacéutica en términos de que esta se administra en una solución no tamponada o con una solución tampón, lo cual entra en el campo de la excepción a la patentabilidad que contempla el Art. 20 literal (d) D 486. Se sugiere a la solicitante definir la composición farmacéutica exclusivamente en términos de sus características técnicas esenciales, es decir especificando sus ingredientes, excipientes en las cantidades o proporciones específicas propias de dicha composición.

5. Unidad de invención (Art. 25 D 486)

La solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención, debido a que el agente de ARNi bicatenario que puede inhibir la expresión de TMPRSS6 caracterizado según la formula III, no se encuentra establecido por una estructura central químicamente definida, sino por una estructura típica del tipo: A-B-C-D. Es decir la estructura no presenta un único concepto común inventivo que relacione el grupo de elementos reclamados. En este sentido no se presentan elementos comunes a todos los agentes de ARNi bicatenarios, por lo cual no se evidencia una estructura fija, y por lo tanto se presenta hipervariabilidad estructural.

Cabe resaltar que de esta manera no existe un concepto común inventivo entre los elementos relacionados en la formula III, ya que las definiciones de N_a , N_a' , N_b , N_b' , n_p , n_p' , n_q , n_q' , XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y' y Z'Z'Z' dan lugar a una gran variedad de ARNi bicatenarios y se encuentran tantos grupos inventivos sin perjuicio de los demás que la solicitante pueda detectar, impidiendo la comparación con el estado de la técnica y por lo tanto el examen de patentabilidad.

Lo descrito anteriormente se evidencia debido a que la formula III puede comprender los siguientes elementos:

(III): sentido: $5' n_p - N_a - (XXX)_i - N_b - YYY - N_b' - (ZZZ)_j - N_a' - n_q 3'$
antisentido: $3' n_p' - N_a' - (X'X'X')_k - N_b' - Y'Y'Y' - N_b - (Z'Z'Z')_l - N_a - n_q' 5' (III)$

- i, j, k y l son cada uno independientemente 0 o 1
- p, p', q y q' son cada uno independientemente 0-6
- Cada N_a y N_a' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-25 nucleótidos que están tanto modificados como sin modificar o combinaciones de los mismos.
- Cada N_b y N_b' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-10 nucleótidos que están tanto modificados como sin modificar o combinaciones de los mismos.
- Cada n_p , n_p' , n_q y n_q' , cada uno de los cuales puede o no estar presente, representa independientemente un nucleótido protuberante.
- XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y' y Z'Z'Z' representan cada uno independientemente un motivo de tres modificaciones idénticas en tres

Oficio N° 13665

Ref. Expediente N° 15305046

nucleótidos consecutivos, y en los que las modificaciones son modificaciones de 2'-Ometilo o 2'-flúor.

Se sugiere a la solicitante que incluya elementos estructurales fijos en la estructura reclamada, de esta forma se podrá establecer con claridad el concepto común inventivo y sus diferencias con el estado de la técnica, lo cual es imposible con la estructura reclamada por la presente solicitud.

Sin embargo se le aclara a la solicitante que el único concepto común inventivo, un agente de ARNi bicatenario capaz de inhibir la expresión de TMPRSS6, ya había sido divulgado con anterioridad en el documento WO2012135246 (D1) (Pág. 131, Rv. 1).

Como dicho concepto inventivo único es conocido por ello, no se cumple el requisito de unidad de invención.

Los grupos inventivos están definidos por las siguientes características técnicas esenciales.

- Grupo inventivo I (Reivindicaciones 1 a 6, 25, 28 a 43, 50 a 57, 62(a) a 70). Agente de ARNi bicatenario que comprende una hebra sentido y una hebra antisentido que forman una región bicatenaria, en donde cada una de las hebras sentido y antisentido comprende 15 nucleótidos contiguos de cada una de las secuencias apareadas sentido y antisentido seleccionadas entre SEQ ID NO: 115 y 163; 123 y 171; 124 y 172; 139 y 187; 143 y 191; 148 y 196; 150 y 198; 151 y 191; 160 y 208; 213 y 327; 273 y 342; 211 y 318 (.....).
- Grupo inventivo II (Reivindicaciones 7 a 24, 26, 27, 44 a 49, 58 a 62). Agente de ARNi bicatenario representado por la formula (III).

Se le sugiere a la solicitante realizar una o más de las divisionales de acuerdo a los grupos de conceptos técnicos inventivos presentados en esta solicitud, esto claro, sin ampliar el objeto inicial de la invención. La solicitante también puede restringir la materia a patentar en un solo concepto común inventivo especificando el avance tecnológico sobre el estado de la técnica. Esto se logra entre otras formas definiendo las características esenciales de la invención y mostrando las otras características particulares como dependientes, pero sin perjuicio de la concisión de las nuevas reivindicaciones tanto independientes como dependientes.

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: 22 de mayo de 2013, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2012135246	"Compositions and methods for inhibiting expression of TMPRSS6 gene"	04/Octubre/2012
D2	WO2013070786	"Modulation of TMPRSS6 expression"	16/Mayo/2013
D3	WO2009073809	"Carbohydrate conjugates as	11/junio/2009

Oficio N° 13665

Ref. Expediente N° 15305046

		delivery agents for oligonucleotides”	
--	--	--	--

El documento D1¹ divulga composiciones que comprenden un ácido ribonucleico bicatenario (dsRNA) dirigidas al gen TMPRSS6, y métodos de uso de dichas composiciones para inhibir la expresión de TMPRSS6 (Abstract).

El documento D2² divulga compuestos antisentido y métodos para regular la expresión de TMPRSS6 y modular una enfermedad, trastorno y/o condición de acumulación de hierro en un individuo que lo necesite (Abstract).

El documento D3³ divulga un agente de ARNi que está conjugado con al menos un ligando de carbohidrato, por ejemplo un monosacárido, disacárido, trisacárido, tetrasacárido, oligosacárido o polisacárido. (Pág. 6, Párr. 1).

7. Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)

Nivel Inventivo (Art. 18 D486)

La reivindicación 1 consiste en *“Un agente de ARNi bicatenario que comprende una hebra sentido y una hebra antisentido que forman una región bicatenaria, en el que dicha hebra sentido comprende 15 nucleótidos contiguos de la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 1, y dicha hebra antisentido comprende 15 nucleótidos contiguos de la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 6, en donde cada una de las hebras sentido y antisentido comprende 15 nucleótidos contiguos de cada una de las secuencias apareadas sentido y antisentido seleccionadas entre SEQ ID NO: 115 y 163; 123 y 171; 124 y 172; 139 y 187; 143 y 191; 148 y 196; 150 y 198; 151 y 191; 160 y 208; 213 y 327; 273 y 342; 211 y 318 (.....)”* (Pág. 10, Radicado N° 15-305046-00006-0000 del 23 de junio de 2016).

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

Características esenciales	D1	D2
Agente de ARNi bicatenario	Ácido ribonucleico de doble cadena (ARNds) para inhibir la expresión de TMPRSS6 (Pág. 131, Rv. 1).	Compuestos antisentido que comprenden un ARNsi (Pág. 19, líneas 1 y 2).
ARNi bicatenario que comprende una hebra sentido y una hebra antisentido.	ARNds comprende una cadena sentido y una cadena antisentido (Pág. 131, Rv. 1).	No registra

1<https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2012135246A2&KC=A2&FT=D>

2<https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2013070786A1&KC=A1&FT=D>

3<https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2009073809A2&KC=A2&FT=D>

Oficio N° 13665

Ref. Expediente N° 15305046

Cada una de las hebras sentido y antisentido comprenden 15 nucleótidos contiguos de cada una de las secuencias apareadas sentido y antisentido seleccionadas entre SEQ ID NO: 160 y 208; 214 y 283 (....)	La cadena antisentido comprende una región de complementariedad con un transcrito de TMPRSS6 que comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que no difieren en más de 3 nucleótidos respecto a una de las secuencias antisentido enumeradas en las Tablas 2, 3 ó 4 (Pág. 131, Rv. 1). Ácido ribonucleico de doble cadena (ARNds) capaz de inhibir la expresión de TMPRSS6 que comprende una secuencia sentido de SEQ ID NO: 463, y una secuencia antisentido de SEQ ID NO: 464 (Pág. 112, Tabla 4).	Compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que tiene entre 8 y 20 nucleobases contiguas complementarias a un ácido nucleico de TMPRSS6 (Pág. 19, líneas 8 a 16)
---	---	--

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga agentes de ARNi que modulan la expresión del gen TMPRSS6. En realizaciones particulares, el agente de ARNi incluye moléculas de ácido ribonucleico de doble cadena (ARNds) para inhibir la expresión de un gen TMPRSS6 en una célula o mamífero, lo que conduce a incrementar la expresión de HAMP y disminuir los niveles de hierro sérico. De este modo, la inhibición de la expresión o actividad del gen TMPRSS6 puede ser útil en el desarrollo de terapias dirigidas a reducir los niveles de hierro en un sujeto. Dicha inhibición puede ser útil para tratar trastornos asociados con niveles elevados de hierro, tales como hemocromatosis o talasemia, por ejemplo, β -talasemia (Pág. 23, líneas 15 a 19). Dichos ARNds comprenden una cadena de ARN (la cadena antisentido) que tiene una región que consiste entre 15 a 30 nucleótidos de longitud, generalmente 19-24 nucleótidos de longitud, la cual es sustancialmente complementaria con al menos una parte de un transcrito de ARNm de un gen TMPRSS6 (Pág. 24, líneas 1 a 22).

Por otro lado se divulga que al menos uno de los nucleótidos de la cadena sentido y de la cadena antisentido del ARNds pueden ser modificados y seleccionados del grupo que consiste en un 2'-O-metilo, un nucleótido que comprende un grupo 5'-fosforotioato, un nucleótido terminal asociado a un derivado de colesterilo o un grupo bisdecilamida del ácido dodecanoico: un nucleótido modificado con 2'-desoxi-2'-fluoro, un nucleótido modificado con 2'-desoxi, un nucleótido bloqueado, un nucleótido abásico, un nucleótido modificado con 2'-amino, un nucleótido modificado con 2'-alquilo, un nucleótido morfolino, un fosforamidato, y un nucleótido que comprende una base no natural entre otros (Pág. 3, líneas 1 a 10 – Pág. 131, Rv. 3 y 4). En realizaciones adicionales se indica que el ARNds puede ser conjugado con uno o más ligandos que mejoran la actividad, la distribución celular, las propiedades farmacocinéticas o la captación celular del ARNi (Pág. 32, líneas 26 a 30). Finalmente se divulgan las células hospederas que contienen un vector que incluye una secuencia reguladora operativamente unida a una secuencia de nucleótidos que codifica al menos una cadena de uno de los ARNi (Pág. 7, líneas 13 a 16), y las composiciones farmacéuticas que comprenden como componente activo un ácido

Oficio N° 13665

Ref. Expediente N° 15305046

ribonucleico de doble cadena (ARNds) capaz de inhibir la expresión de TMPRSS6, con un portador farmacéuticamente aceptable (Pág. 60, líneas 29 a 30).

En realizaciones específicas se divulga un ácido ribonucleico de doble cadena (ARNds) capaz de inhibir la expresión de TMPRSS6 que comprende una secuencia sentido de SEQ ID NO: 463 (Pág. 112, Tabla 4), la cual presenta 90.5% de identidad respecto a la SEQ ID NO: 160 (AD-59743); 90% de identidad respecto a la SEQ ID NO: 213 (AD-60940); y 89.5% de identidad respecto a la SEQ ID NO: 214 (AD-61002) reclamadas por la solicitante; y una secuencia antisentido de SEQ ID NO: 464 (Pág. 112, Tabla 4) la cual presenta 90.5% de identidad respecto a la SEQ ID NO: 208 (AD-59743); 95% de identidad respecto a la SEQ ID NO: 282 (AD-60940); y 100% de identidad respecto a la SEQ ID NO: 283 (AD-61002) reclamadas por la solicitante (Ver alineamientos).

Secuencia sentido del ARNds capaz de inhibir la expresión de TMPRSS6

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

D1_S463	UCUGGUUUUCCUAGGGUATT--
SOLICITUD_S214	--UGGUUUUCCUAGGGUACAAA
SOLICITUD_S160	UCUGGUUUUCCUAGGGUACA--
SOLICITUD_S213	-CUGGUUUUCCUAGGGUACAA-
	***** :

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

1: D1_S463	100.00	89.47	90.48	90.00
2: SOLICITUD_S214	89.47	100.00	100.00	100.00
3: SOLICITUD_S160	90.48	100.00	100.00	100.00
4: SOLICITUD_S213	90.00	100.00	100.00	100.00

Secuencia antisentido del ARNds capaz de inhibir la expresión de TMPRSS6

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

SOLICITUD_S283	UUUGUACCCUAGGAAAUACCAGA--
SOLICITUD_S208	--UGUACCCUAGGAAAUACCAGAGU
SOLICITUD_S282	-UUUGUACCCUAGGAAAUACCAGAG-
D1_S464	----UACCCUAGGAAAUACCAGATT

Oficio N° 13665

Ref. Expediente N° 15305046

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

1: SOLICITUD_S283	100.00	100.00	100.00	100.00
2: SOLICITUD_S208	100.00	100.00	100.00	90.48
3: SOLICITUD_S282	100.00	100.00	100.00	95.00
4: D1_S464	100.00	90.48	95.00	100.00

La diferencia entre el ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) definido en la reivindicación 1, y el agente de ARNi bicatenario divulgado en el documento D1, consiste en la longitud de las secuencias de nucleótidos sentido y antisentido del ARNbc dirigido a un ARNm que codifica una proteína TMPRSS6.

No hay evidencia de avances o ventajas asociadas al diseño de un ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) divulgado en la presente solicitud, puesto que a pesar de que el agente de ARNi de TMPRSS6 (AD-60940) desarrollado por la solicitante; produjo más del 90% de supresión de la concentración del ARNm de TMPRSS6; aumentó dos veces la concentración de ARNm de hepcidina; y disminuyó el porcentaje de saturación de transferrina en más del 50% con respecto al control (Pág. 259 y 260 - Figura 4B - Radicado N° 15-305046-00000-0000); dicho efecto técnico ya había sido anticipado por el documento D1 el cual divulga que luego de la administración del agente de ARNi de TMPRSS6 (AD-46273) se eliminó la expresión del ARNm de TMPRSS6 en cerca de un 90%; se incrementaron los niveles de expresión génica de HAMP1; y el porcentaje de saturación de transferrina se redujo en aproximadamente en un 50%, lo cual indica que los niveles de hierro circulante en el suero disminuyeron (Pág. 60, Ejemplo 5).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: Cómo producir un ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) capaz de inhibir eficazmente la expresión de un gen TMPRSS6 alternativo al ácido ribonucleico de doble cadena (ARNds) divulgado en el documento D1.

Sin embargo, el documento D2 ya sugería el desarrollo de compuestos antisentido modificados que incluyen ARNsi, en donde en ciertas realizaciones el compuesto comprende una secuencia nucleobase que, cuando está escrita en la dirección 5' a 3', comprende el complemento inverso del segmento diana de un ácido nucleico diana al cual está dirigido. En realizaciones específicas se indica que el compuesto antisentido puede comprender entre 10 y 30 nucleobases contiguas y estar dirigido a un gen que codifica una proteína TMPRSS6 (Pág. 19, líneas 3 a 16 – Pág. 20, líneas 18 a 34 – Pág. 21 líneas 1 a 10), con el objetivo de modular su expresión, siendo útil en el tratamiento de un trastorno y/o condición de acumulación de hierro en un individuo que lo necesite (Pág. 45, líneas 7 a 16 - Ejemplos 1 a 3).

Por lo tanto, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría las enseñanzas relacionadas con el rol de la proteína TMPRSS6 en el desarrollo de una enfermedad, trastorno y/o condición, o un síntoma de la misma, asociada con la acumulación excesiva de hierro en un animal divulgadas en el documento D2 y las metodologías para producir un ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) para inhibir la expresión de un gen que codifica la proteína TMPRSS6, que comprende una hebra sentido y una hebra antisentido, en donde la hebra antisentido comprende una región de complementariedad con un transcrito de TMPRSS6 que comprende al menos 15

Oficio N° 13665

Ref. Expediente N° 15305046

nucleótidos contiguos 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 27, 30 a 55, 58, 59, 62(a) a 70 no mencionan alguna característica que haga inventivo el ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) de la reivindicación 1, por lo cual se considera que tampoco tienen nivel inventivo.

La reivindicación 28 consiste en *“El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 1 o 7, en el que el ligando comprende derivados de GalNAc unidos mediante un conector ramificado bivalente o trivalente”* (Pág. 17, Radicado N° 15-305046-00006-0000 del 23 de junio de 2016).

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

Características esenciales (Rv. 28 modalidad Rv. 1)	D1	D3
Agente de ARNi bicatenario	Ácido ribonucleico de doble cadena (ARNds) para inhibir la expresión de TMPRSS6 (Pág. 131, Rv. 1).	Agente de ácido ribonucleico de interferencia (ARNi) (Pág. 11, Párr. 14).
ARNi bicatenario que comprende una hebra sentido y una hebra antisentido.	ARNds comprende una cadena sentido y una cadena antisentido (Pág. 131, Rv. 1).	ARNsi que comprende una hebra sentido y una hebra antisentido (Pág. 205 y 206 – Tabla 5).
Cada una de las hebras sentido y antisentido comprenden 15 nucleótidos contiguos de cada una de las secuencias apareadas sentido y antisentido seleccionadas entre SEQ ID NO: 160 y 208; 214 y 283 (....)	La cadena antisentido comprende una región de complementariedad con un transcrito de TMPRSS6 que comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que no difieren en más de 3 nucleótidos respecto a una de las secuencias antisentido enumeradas en las Tablas 2, 3 ó 4 (Pág. 131, Rv. 1). Ácido ribonucleico de doble cadena (ARNds) capaz de inhibir la expresión de TMPRSS6 que comprende una secuencia sentido de SEQ ID NO: 463, y una secuencia antisentido de SEQ ID NO: 464 (Pág. 112, Tabla 4).	No registra
ARNi bicatenario conjugado con un ligando que comprende derivados de GalNAc unidos mediante un conector	Ácido ribonucleico de doble cadena (ARNds) que comprende un ligando conjugado al extremo 3' de la cadena sentido del	Agente de ácido ribonucleico de interferencia (ARNi) conjugado con un ligando que comprende derivados de GalNAc (Pág. 205 y 206,

Oficio N° 13665

Ref. Expediente N° 15305046

ramificado trivalente.	bivalente o	dsRNA (Pág. 131 y 132, Rv. 11 y 12).	Tabla 5 – Fig. 12).
---------------------------	----------------	---	---------------------

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 28 porque divulga agentes de ARNi que modulan la expresión del gen TMPRSS6. En realizaciones particulares, el agente de ARNi incluye moléculas de ácido ribonucleico de doble cadena (ARNds) para inhibir la expresión de un gen TMPRSS6 en una célula o mamífero, lo que conduce a incrementar la expresión de HAMP y disminuir los niveles de hierro sérico. De este modo, la inhibición de la expresión o actividad del gen TMPRSS6 puede ser útil en el desarrollo de terapias dirigidas a reducir los niveles de hierro en un sujeto. Dicha inhibición puede ser útil para tratar trastornos asociados con niveles elevados de hierro, tales como hemocromatosis o talasemia, por ejemplo, β -talasemia (Pág. 23, líneas 15 a 19). Dichos ARNds comprenden una cadena de ARN (la cadena antisentido) que tiene una región que consiste entre 15 a 30 nucleótidos de longitud, generalmente 19-24 nucleótidos de longitud, la cual es sustancialmente complementaria con al menos una parte de un transcrito de ARNm de un gen TMPRSS6 (Pág. 24, líneas 1 a 22).

Por otro lado se divulga que al menos uno de los nucleótidos de la cadena sentido y de la cadena antisentido del ARNds pueden ser modificados y seleccionados del grupo que consiste en un 2'-O-metilo, un nucleótido que comprende un grupo 5'-fosforotioato, un nucleótido terminal asociado a un derivado de colesterilo o un grupo bisdecilamida del ácido dodecanoico: un nucleótido modificado con 2'-desoxi-2'-fluoro, un nucleótido modificado con 2'-desoxi, un nucleótido bloqueado, un nucleótido abásico, un nucleótido modificado con 2'-amino, un nucleótido modificado con 2'-alquilo, un nucleótido morfolino, un fosforamidato, y un nucleótido que comprende una base no natural entre otros (Pág. 3, líneas 1 a 10 – Pág. 131, Rv. 3 y 4). En realizaciones adicionales se indica que el ARNds puede ser conjugado con uno o más ligandos que mejoran la actividad, la distribución celular, las propiedades farmacocinéticas o la captación celular del ARNi (Pág. 32, líneas 26 a 30). Finalmente se divulgan las células hospederas que contienen un vector que incluye una secuencia reguladora operativamente unida a una secuencia de nucleótidos que codifica al menos una cadena de uno de los ARNi (Pág. 7, líneas 13 a 16), y las composiciones farmacéuticas que comprenden como componente activo un ácido ribonucleico de doble cadena (ARNds) capaz de inhibir la expresión de TMPRSS6, con un portador farmacéuticamente aceptable (Pág. 60, líneas 29 a 30).

En realizaciones específicas se divulga un ácido ribonucleico de doble cadena (ARNds) capaz de inhibir la expresión de TMPRSS6 que comprende una secuencia sentido de SEQ ID NO: 463 (Pág. 112, Tabla 4), la cual presenta 90.5% de identidad respecto a la SEQ ID NO: 160 (AD-59743); 90% de identidad respecto a la SEQ ID NO: 213 (AD-60940); y 89.5% de identidad respecto a la SEQ ID NO: 214 (AD-61002) reclamadas por la solicitante; y una secuencia antisentido de SEQ ID NO: 464 (Pág. 112, Tabla 4) la cual presenta 90.5% de identidad respecto a la SEQ ID NO: 208 (AD-59743); 95% de identidad respecto a la SEQ ID NO: 282 (AD-60940); y 100% de identidad respecto a la SEQ ID NO: 283 (AD-61002) reclamadas por la solicitante (Ver alineamientos).

Secuencia sentido del ARNds capaz de inhibir la expresión de TMPRSS6

Oficio N° 13665

Ref. Expediente N° 15305046

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
D1_S463          UCUGGUUUUCCUAGGGUATT--
SOLICITUD_S214   --UGGUUUUCCUAGGGUACAAA
SOLICITUD_S160   UCUGGUUUUCCUAGGGUACA--
SOLICITUD_S213   -CUGGUUUUCCUAGGGUACAA-
                  ***** :
```

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

1: D1_S463	100.00	89.47	90.48	90.00
2: SOLICITUD_S214	89.47	100.00	100.00	100.00
3: SOLICITUD_S160	90.48	100.00	100.00	100.00
4: SOLICITUD_S213	90.00	100.00	100.00	100.00

Secuencia antisentido del ARNds capaz de inhibir la expresión de TMPRSS6

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
SOLICITUD_S283   UUUGUACCCUAGGAAAUACCAGA--
SOLICITUD_S208   --UGUACCCUAGGAAAUACCAGAGU
SOLICITUD_S282   -UUUGUACCCUAGGAAAUACCAGAG-
D1_S464          ----UACCCUAGGAAAUACCAGATT
                  *****
```

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

1: SOLICITUD_S283	100.00	100.00	100.00	100.00
2: SOLICITUD_S208	100.00	100.00	100.00	90.48
3: SOLICITUD_S282	100.00	100.00	100.00	95.00
4: D1_S464	100.00	90.48	95.00	100.00

La diferencia entre el ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) definido en la reivindicación 28, y el agente de ARNi bicatenario divulgado en el documento D1, consiste en que el ARNbc dirigido a un ARNm que codifica una proteína TMPRSS6 se encuentra conjugado con un ligando comprende derivados de GalNAc.

El efecto técnico asociado a dicha diferencia, consiste en que el ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) conjugado con un ligando que comprende derivados de GalNAc es dirigido a un sitio de interés, por ejemplo, el hígado de un sujeto (Pág. 192, líneas 1 a 3 – Pág. 230, Ejemplo 1, Radicado N° 15-305046-00000-0000).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: Cómo modificar el ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) capaz de inhibir eficazmente la expresión de un gen TMPRSS6 divulgado en el documento D1, para dirigirlo a un sitio de interés, por ejemplo, el hígado de un sujeto.

Oficio N° 13665

Ref. Expediente N° 15305046

Sin embargo, el documento D3 ya sugería las metodologías para conjugar un agente de ácido ribonucleico de interferencia (ARNi) con un ligando que normalmente comprende un hidrato de carbono tal como la N-Acetylgalactosamine (GalNAc), con el objetivo de dirigir dicho agente de ARNi a un sitio de interés (Pág. 205 y 206, Tabla 5 – Fig. 12).

Por lo tanto, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría las enseñanzas para conjugar un agente de ácido ribonucleico de interferencia (ARNi) con un ligando que comprende derivados de GalNA divulgadas en el documento D3 y las metodologías para producir un ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) para inhibir la expresión de un gen que codifica la proteína TMPRSS6, que comprende una hebra sentido y una hebra antisentido, en donde la hebra antisentido comprende una región de complementariedad con un transcrito de TMPRSS6 que comprende al menos 15 nucleótidos contiguos divulgadas en el documento D1, para llegar así al objeto de la reivindicación 28 de la solicitud, por lo cual se considera obvia.

En consecuencia, la reivindicación 28 de acuerdo con lo divulgado en los documentos D1 y D3, carece de nivel inventivo (Art. 18).

Las reivindicaciones 29, 56, 57, 60 a 62 no mencionan alguna característica que haga inventivo el ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) de la reivindicación 28, 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	WO2012135246	1 a 27, 30 a 55, 58, 59, 62(a) a 70	Nivel inventivo
D2	WO2013070786	1 a 27, 30 a 55, 58, 59, 62(a) a 70	Nivel inventivo
D3	WO2009073809	28, 29, 56, 57, 60 a 62	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 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.

Oficio N° 13665

Ref. Expediente N° 15305046

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