

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 13666

Ref. Expediente N° 16108382

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/US2014/058624				
Fecha de Presentación Internacional	1 de octubre 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° 16-108382-00000-0000	28 de abril de 2016
Reivindicaciones:	N° 16-108382-00000-0000	28 de abril de 2016
	N° 16108382	25 de agosto de 2016
Dibujos:	N° 16-108382-00000-0000	28 de abril de 2016
Secuencias:	N° 16-108382-00000-0000	28 de abril de 2016
Prioridad(es):	País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 61/885,693 Fecha: 2 de octubre de 2013 País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 62/035,819 Fecha: 11 de agosto de 2014	

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° 13666

Ref. Expediente N° 16108382

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 47 del capítulo reivindicatorio del Radicado N° 16108382 del 25 de agosto de 2016, de acuerdo al pago de la tasa establecida para las reivindicaciones adicionales.

Título de la solicitud: “COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA INHIBIR LA EXPRESIÓN DEL GEN LECT2”

El problema planteado en esta solicitud consiste en la continua necesidad de generar tratamientos más eficaces para trastornos relacionados con la expresión de LECT2, tal como la amiloidosis de LECT2 (ALECT2).

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) para inhibir la expresión de LECT2, donde dicho ARNbc comprende una hebra sentido y una hebra antisentido.

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

4. De la solicitud de patente

Título

El título de la solicitud de la patente de invención no es claro porque no establece el alcance de la invención, por lo cual se sugiere a la solicitante hacer las correcciones necesarias.

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

- 1- La reivindicación 1 no es clara porque no define un ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) para inhibir la expresión de LECT2 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 2-3, 5-6 y 9-10 del capítulo descriptivo (Radicado N° 16-108382-00000-0000). Adicionalmente se indica que el ARNbc comprende una hebra sentido y una hebra antisentido, comprendiendo la hebra antisentido una región de complementariedad respecto a un transcrito de ARN de LECT2, donde la hebra antisentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos, 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 ARN de LECT2, y por lo tanto entrar en el campo de la excepción a la patentabilidad que contempla el Art 15 (b) D 486. 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 sugiere la solicitante definir en la reivindicación independiente el ARNi bicatenario en términos del enlazador cerrado “*consiste*”, y a partir de sus 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

Oficio N° 13666

Ref. Expediente N° 16108382

de dicha molécula, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica.

- 2- La reivindicación 1 no es concisa ni presenta sustento en la descripción porque define un ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) para inhibir la expresión de LECT2 en términos de que este comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que no difieren en más de 3 nucleótidos respecto a un excesivo número de secuencias antisentido de referencia; 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 las moléculas de ARNbc producidas, que presentan sustento en la descripción (Radicado N° 16-108382-00000-0000), 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.
- 3- La reivindicación 2 no es clara porque define un ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) para inhibir la expresión de LECT2 en términos de que este presenta un nucleótido modificado, y no se especifican 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 nucleótido con una modificación de tipo 2'-O-metilo, un nucleótido con un grupo 5'-fosforotioato y un nucleótido terminal unido a un derivado de tipo colesterilo entre otras. Se le recuerda a la solicitante que un ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) se debe definir exclusivamente por sus características técnicas esenciales, es decir su estructura completa, indicando su respectivo SEQ ID NO, con el fin de poder distinguirlo inequívocamente del estado de la técnica.
- 4- Las reivindicaciones 3 a 6, 7 a 9 no son concisas ni presentan sustento en la descripción porque definen un ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) para inhibir la expresión de LECT2 en términos de que este presenta una región dúplex que tiene una longitud entre 15 y 30 pares de nucleótidos, y en términos de que la región de complementariedad tiene entre 17 y 21 nucleótidos de longitud; 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 las moléculas de ARNbc producidas, que presentan sustento en la descripción (Radicado N° 16-108382-00000-0000), 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.
- 5- Las reivindicaciones 3 a 11, no son claras porque definen un ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) para inhibir la expresión de LECT2 en términos de los resultados que se pretenden alcanzar con la modificación estructural al indicar que este presenta una región dúplex que tiene una longitud entre 15 y 30 pares de nucleótidos; que la región de complementariedad tiene entre 17 y 21; y que una hebra comprende una protuberancia 3'de uno o dos nucleótidos. En este

Oficio N° 13666

Ref. Expediente N° 16108382

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 12 a 15, no son claras porque definen un ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) para inhibir la expresión de LECT2 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. 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.
- 7- Las reivindicaciones 16 a 18, no son claras porque no definen 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.
- 8- Las reivindicaciones 21 y 22, no son claras porque no definen el conector específico que une la molécula de ARNbc con el ligando de GalNAc. Se le sugiere a la solicitante realizar las aclaraciones necesarias.
- 9- Las reivindicaciones 24 y 37, no son claras porque definen un ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) para inhibir la expresión de LECT2, y una composición farmacéutica que comprende un ARNbc en términos de su resultado alcanzar que da cuenta de su mecanismo de acción, al indicar que el ligando dirige el ARNbc a los hepatocitos; y que el ARNbc se dirige hacia una célula hepática o un hepatocito. 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.
- 10- Las reivindicaciones 25 y 26 no son claras porque definen un ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) para inhibir la expresión de LECT2 de manera parcial al indicar en reivindicaciones separadas las secuencias de oligonucleótidos antisentido y sentido. Se sugiere a la solicitante unificar en una misma reivindicación las características técnicas esenciales de la molécula de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc), con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica.

Oficio N° 13666

Ref. Expediente N° 16108382

- 11-Las reivindicaciones 1, 2, 7, 10 a 13, 16, 43 y 44 no son claras porque el término “*al menos*” es impreciso, por lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término preciso o un rango concreto.
- 12-Las reivindicaciones 27 y 47 no son claras ya que hacen 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.
- 13-Las reivindicaciones 29, 31, 38 a 40 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; y que dicha composición se administra por vía intravenosa o por vía subcutánea, 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.
- 14-La reivindicación 42 no es clara ya que no define un método para inhibir la expresión de LECT2, 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.
- 15-Las reivindicaciones 43 a 46 no son claras porque definen un vector en términos del producto que codifica, es decir indicando las características estructurales del ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc), y no se define a partir de sus características técnicas esenciales es decir especificando el tipo de vector y la secuencia recombinante que contiene. Se le sugiere a la solicitante realizar las correcciones necesarias.

5. 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: 02 de octubre de 2013, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2013075035	“RNAi agents, compositions and methods of use thereof for treating transthyretin (TTR) associated diseases”	23/Mayo/2013
D2	Larsen C. <i>et al.</i> , 2010. <i>Kidney International</i> . Vol. 77, Pág. 816 – 819.	“Prevalence and morphology of leukocyte chemotactic factor 2-associated amyloid in renal biopsies”	24/Febrero/2010
D3	Yamagoe S. <i>et al.</i> , 1998. <i>Biochimica et Biophysica Acta</i> 1396.	“Molecular cloning of human and bovine LECT2 having a neutrophil chemotactic activity and its	22/Septiembre/1997

Oficio N° 13666

Ref. Expediente N° 16108382

	Pág. 105 - 113.	<i>specific expression in the liver</i>	
--	-----------------	---	--

El documento D1¹ divulga moléculas de ARNi, por ejemplo, moléculas de ARNi bicatenarios, que se dirigen al gen de transtiretina (TTR) y métodos para usar tales agentes ARNi para tratar o prevenir enfermedades asociadas con TTR (Abstract).

El documento D2² divulga un estudio sobre el patrón morfológico de la amiloidosis renal LECT2 (Pág. 816, Col. 2).

El documento D3³ divulga la clonación molecular de ADNc que codifican las proteínas LECT2 humanas y bovinas y la expresión del ARNm en tejidos humanos y líneas celulares (Pág. 107, Col. 1).

6. Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)

Nivel Inventivo (Art. 18 D486)

La reivindicación 1 consiste en *“Un ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) para inhibir la expresión de LECT2, donde dicho ARNbc comprende una hebra sentido y una hebra antisentido, comprendiendo la hebra antisentido una región de complementariedad respecto a un transcrito de ARN de LECT2, donde la hebra antisentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que no difieren en más de 3 nucleótidos de las secuencias antisentido siguientes SEQ ID Nos: 3; 5; 7; 9; 11; 13; 15; 17; 19; 21 (...)”* (Pág. 1, Radicado N° 16108382 del 25 de agosto de 2016).

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

Características esenciales	D1	D2
Ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) para inhibir la expresión de LECT2.	Agente de ARNi bicatenario (Pág. 157, Rv. 1).	Rol de LECT2 en el desarrollo de una enfermedad amiloide (Abstract – Pág. 817 – Fig. 1).
ARNbc comprende una hebra sentido y una hebra antisentido.	ARNi bicatenario comprende una hebra sentido y una hebra antisentido (Pág. 157, Rv. 1).	No registra
La hebra antisentido comprende una región de complementariedad respecto a un transcrito de ARN de LECT2, donde la hebra antisentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos.	La hebra antisentido comprende una región complementaria respecto a un fragmento de un ARNm que codifica la transtiretina (TTR), en la que cada hebra tiene de aproximadamente entre 14 a 30 nucleótidos (Pág. 157, Rv. 1).	No registra

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga agentes de ARNi, por ejemplo, agentes de ARNi de doble cadena, y composiciones dirigidas al gen que codifica la transtiretina (TTR) (asociada a un grupo de enfermedades amiloides) (Pág. 17, líneas 1 a 6). Los agentes de ARNi bicatenarios, son capaces de inhibir la expresión de un gen diana *in vivo*. Dichos agentes comprenden una cadena sentido y una cadena antisentido, que puede oscilar entre 12 y 30 nucleótidos de longitud (Pág. 28, líneas 1 a 6). En este aspecto la cadena sentido y la cadena antisentido forman típicamente un ARN de doble cadena dúplex (“ARNds”), también denominado como un “*agente ARNi*”, en

1<https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2013075035A1&KC=A1&FT=D>

2<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0085253815543779>

3<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167478197001814>

Oficio N° 13666

Ref. Expediente N° 16108382

donde la región dúplex puede tener entre 12 a 30 pares de nucleótidos de longitud (Pág. 28, líneas 7 a 15). En realización adicionales se indica que el agente de ARNi puede contener una o más regiones salientes y/o grupos de cobertura del agente de ARNi en los extremos 3' o 5' o en ambos extremos de una hebra, los cuales pueden comprender entre 1 a 6 nucleótidos de longitud (Pág. 28, líneas 16 a 25).

Por otro lado, se divulga que cada residuo de la cadena sentido y de la cadena antisentido se modifican independientemente con un ácido nucleico bloqueado (LNA), un ácido nucleico de hexitol o hexosa (HNA), un ácido nucleico de ciclohexeno (CeNA), 2'-metoxietilo, 2'-O-metilo, 2'-O-alilo, 2'-C- alilo, 2'- desoxi, 2' - hidroxilo o 2'-fluoro. La cadena sentido y la cadena antisentido pueden contener más de una modificación (Pág. 34, líneas 20 a 24). En realizaciones adicionales se indica que el ARNi bicatenario puede ser conjugado con una N-acetilgalactosamina (GalNAc) unidos a través de un enlazador bivalente o trivalente ramificado (Pág. 48 a 52). Finalmente se divulgan las células hospederas que contienen los agentes ARNi bicatenarios producidos, las composiciones farmacéuticas que comprenden como componente activo dichos agentes, con un portador farmacéuticamente aceptable (Pág. 62 y 63), y un método para inhibir la expresión de la transtiretina (TTR) en una célula que comprende poner en contacto con una célula con un agente ARNi bicatenario, o con una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que comprende un agente ARNi bicatenario, inhibiendo de este modo la expresión de la transtiretina (TTR) en la célula (Pág. 74 a 80).

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 que el ARNbc se encuentra dirigido a un ARNm que codifica una proteína LECT2.

No hay evidencia de avances o ventajas asociadas al diseño de un ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) divulgado en la presente solicitud, puesto que la reivindicación no define adecuadamente la estructura polinucleótida completa de la hebra sentido y la hebra antisentido (con su respectivo SEQ ID No.) de dicha molécula. 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, se le aclara a la solicitante, que el capítulo descriptivo evidencia en las tablas 7, 8 y 11 (Ejemplos 2 y 3 - Radicado N° 16-108382-00000-0000), que únicamente algunos dúplex de ARNip modificados que comprenden secuencias de oligonucleótidos específicas sentido y antisentido fueron capaces de inhibir eficazmente la expresión del gen LECT2 en hepatocitos de Mono Primarios.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: Cómo modificar el agente de ARNi de doble cadena divulgado en el documento D1, para producir un ARNi de doble cadena alternativo capaz de inhibir eficazmente la expresión del gen LECT2.

Sin embargo, el documento D2 ya sugería el rol de la proteína LECT2 en el desarrollo de una enfermedad amiloide caracterizada por la deposición de agregados proteicos fibrosos insolubles, denominados amiloides. Dicha amiloidosis (ALECT2) se determinó a partir del análisis químico de las fibrillas extraídas de una biopsia renal no reactiva, y se confirmó mediante ensayos inmunohistoquímicos empleando un anticuerpo específico dirigido a la proteína LECT2 (Abstract - Pág. 817 - Fig. 1).

Oficio N° 13666

Ref. Expediente N° 16108382

Por lo tanto, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría las enseñanzas relacionadas con el rol de la proteína LECT2 en el desarrollo de una enfermedad amiloide caracterizada por la deposición de agregados proteicos fibrosos insolubles, denominados amiloides divulgadas en el documento D2 y las metodologías para producir un ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) para inhibir la expresión de genes diana, que comprenden una hebra sentido y una hebra antisentido, en donde la hebra antisentido comprende una región complementaria respecto a una región de un ARNm que codifica un gen diana, en la que cada hebra tiene de aproximadamente entre 14 a 30 nucleótidos 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 24 y 27 a 47 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 25 consiste en *“El ARNbc de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la región de complementariedad consiste en una secuencia antisentido seleccionada de las secuencias antisentido siguientes SEQ ID Nos: 3; 5; 7; 9; 11; 13; 15 (...)”* (Pág. 8, Radicado N° 16108382 del 25 de agosto de 2016).

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

Características esenciales (Rv. 25 modalidad de Rv. 1)	D1	D3
Ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) para inhibir la expresión de LECT2.	Agente de ARNi bicatenario (Pág. 157, Rv. 1).	Clonación y caracterización del gen LECT2 (Pág. 107, Col. 2).
ARNbc comprende una hebra sentido y una hebra antisentido.	ARNi bicatenario comprende una hebra sentido y una hebra antisentido (Pág. 157, Rv. 1).	No registra
La hebra antisentido comprende una región de complementariedad respecto a un transcrito de ARN de LECT2, donde la hebra antisentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos.	La hebra antisentido comprende una región complementaria respecto a un fragmento de un ARNm que codifica la transtiretina (TTR), en la que cada hebra tiene de aproximadamente entre 14 a 30 nucleótidos (Pág. 157, Rv. 1).	No registra
La región de complementariedad consiste en una secuencia antisentido seleccionada de las secuencias antisentido siguientes SEQ ID Nos: 3; 5; 7; 9; 11; 13; 15 (.....)	No registra	Secuencia de nucleótidos de ADNc de hLECT2 (Pág. 106, Fig. 1)

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 25 porque divulga agentes de ARNi, por ejemplo, agentes de ARNi de doble cadena, y composiciones dirigidas al gen que codifica la transtiretina (TTR) (asociada a un grupo de enfermedades amiloides) (Pág. 17, líneas 1 a 6). Los agentes de ARNi bicatenarios, son capaces de inhibir la expresión de un gen diana *in vivo*. Dichos agentes comprenden una cadena sentido y una cadena antisentido, que

Oficio N° 13666

Ref. Expediente N° 16108382

puede oscilar entre 12 y 30 nucleótidos de longitud (Pág. 28, líneas 1 a 6). En este aspecto la cadena sentido y la cadena antisentido forman típicamente un ARN de doble cadena dúplex ("ARNds"), también denominado como un "agente ARNi", en donde la región dúplex puede tener entre 12 a 30 pares de nucleótidos de longitud (Pág. 28, líneas 7 a 15). En realizaciones adicionales se indica que el agente de ARNi puede contener una o más regiones salientes y/o grupos de cobertura del agente de ARNi en los extremos 3' o 5' o en ambos extremos de una hebra, los cuales pueden comprender entre 1 a 6 nucleótidos de longitud (Pág. 28, líneas 16 a 25).

Por otro lado, se divulga que cada residuo de la cadena sentido y de la cadena antisentido se modifican independientemente con un ácido nucleico bloqueado (LNA), un ácido nucleico de hexitol o hexosa (HNA), un ácido nucleico de ciclohexeno (CeNA), 2'-metoxietilo, 2'-O-metilo, 2'-O-alilo, 2'-C- alilo, 2'- desoxi, 2' - hidroxilo o 2'-fluoro. La cadena sentido y la cadena antisentido pueden contener más de una modificación (Pág. 34, líneas 20 a 24). En realizaciones adicionales se indica que el ARNi bicatenario puede ser conjugado con una N-acetilgalactosamina (GalNAc) unidos a través de un enlazador bivalente o trivalente ramificado (Pág. 48 a 52). Finalmente se divulgan las células hospederas que contienen los agentes ARNi bicatenarios producidos, las composiciones farmacéuticas que comprenden como componente activo dichos agentes, con un portador farmacéuticamente aceptable (Pág. 62 y 63), y un método para inhibir la expresión de la transtiretina (TTR) en una célula que comprende poner en contacto con una célula con un agente ARNi bicatenario, o con una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que comprende un agente ARNi bicatenario, inhibiendo de este modo la expresión de la transtiretina (TTR) en la célula (Pág. 74 a 80).

La diferencia entre el ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) definido en la reivindicación 25, y el agente de ARNi bicatenario divulgado en el documento D1, consiste en que el ARNbc que se encuentra dirigido a un ARNm que codifica una proteína LECT2 comprende una secuencia de oligonucleótidos antisentido específica.

No hay evidencia de avances o ventajas asociadas al diseño de un ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) divulgado en la presente solicitud, puesto que la reivindicación no define adecuadamente la estructura polinucleótida completa de la hebra sentido y la hebra antisentido (con su respectivo SEQ ID No.) de dicha molécula. 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, se le aclara a la solicitante, que el capítulo descriptivo evidencia en las tablas 7, 8 y 11 (Ejemplos 2 y 3 - Radicado N° 16-108382-00000-0000), que únicamente algunos dúplex de ARNip modificados que comprenden secuencias de oligonucleótidos específicas sentido y antisentido fueron capaces de inhibir eficazmente la expresión del gen LECT2 en hepatocitos de Mono Primarios.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: Cómo modificar el agente de ARNi de doble cadena divulgado en el documento D1, para producir un ARNi de doble cadena alternativo capaz de inhibir eficazmente la expresión del gen LECT2.

Sin embargo, el documento D3 ya divulgaba la clonación y caracterización del gen LECT2 a partir de ADNc de células SKW-3, hígado humano y testículos, e hígado de bovino sobre la base de la secuencia de aminoácidos determinada para la proteína

Oficio N° 13666

Ref. Expediente N° 16108382

LECT2 purificada. Las secuencias de nucleótidos de los ADNc clonados y las secuencias de aminoácidos deducidas revelaron que el ADNc del hígado bovino codificaba una proteína completamente idéntica a la LECT2 previamente purificada, y el ADNc de origen humano codificaba una proteína altamente homóloga (Pág. 106, Fig. 1 - Pág. 112, Col. 1). Finalmente se demostró que el gen hLECT2 se expresa específicamente en el hígado fetal y adulto. Además, varias líneas celulares de hepatoma humano expresaron también ARNm de LECT2, lo que sugiere que las células hepáticas en el hígado producen la proteína LECT2 (Pág. 112, Col. 2).

Por lo tanto, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría la estructura polinucleótida del gen que codifica la proteína LECT2 divulgada en el documento D3 y las metodologías para producir un ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) para inhibir la expresión de genes diana de interés, que comprende una hebra sentido y una hebra antisentido, en donde la hebra antisentido comprende una región complementaria respecto a una región de un ARNm que codifica un gen diana, en la que cada hebra tiene de aproximadamente entre 14 a 30 nucleótidos 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 25 de acuerdo con lo divulgado en los documentos D1 y D3, carece de nivel inventivo (Art. 18).

La reivindicación dependiente 26 no menciona alguna característica que haga inventivo el ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) de la reivindicación 25, por lo cual se considera que tampoco tienen nivel inventivo.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2013075035	1 a 47	Nivel inventivo
D2	Larsen C. <i>et al.</i> , 2010. <i>Kidney International</i> . Vol. 77, Pág. 816 – 819.	1 a 24 y 27 a 47	Nivel inventivo
D3	Yamagoe S. <i>et al.</i> , 1998. <i>Biochimica et Biophysica Acta</i> 1396. Pág. 105 - 113.	25 y 26	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

Oficio N° 13666

Ref. Expediente N° 16108382

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.

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: JUANITA ANDREA CARVAJAL GUERRA
Aprobado: JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ