

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 4228

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
	N° 15305046	12 de enero de 2018
Dibujos:	N° 15-305046-00000-0000	23 de diciembre de 2015
Respuesta del solicitante:	N° 15305046	12 de enero de 2018
Prioridad(es):	País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 61/912, 988 Fecha: 6 de diciembre de 2013	

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 4228

Ref. Expediente N° 15305046

	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 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 64 del capítulo reivindicatorio del Radicado N° 15305046 del 12 de enero de 2018, de acuerdo al pago de la tasa establecida para las reivindicaciones adicionales.

Título de la solicitud: “COMPOSICIONES DE ARNi DE Tmprss6” (Radicado N° 15305046 del 12 de enero de 2018).

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 la 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

Página 2 de 18

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 4228

Ref. Expediente N° 15305046

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

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

- 1- La reivindicación 1 no es clara porque define un ARNi bicatenario en términos de que este 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, 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.
- 2- La reivindicación 1 no es clara porque no define un ARNi bicatenario que comprende una hebra sentido y una hebra antisentido que forman una región bicatenaria, a partir de sus características técnicas esenciales funcionales, es decir indicando que los agentes de ARNi van dirigidos a inhibir a la expresión de TMPRSS6. Se le recuerda a la solicitante que la reivindicación independiente debe ser autosuficiente y comprender todas las características técnicas esenciales estructurales y funcionales del ARNi bicatenario reclamado. Se le sugiere a la solicitante incorporar en la reivindicación independiente dichas características técnicas esenciales funcionales, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica.
- 3- La reivindicación 1 no es clara ni presenta sustento en la descripción porque define un ARNi bicatenario que comprende una hebra sentido y una hebra antisentido que forman una región bicatenaria, en términos de que sustancialmente todos los nucleótidos de dichas hebras son nucleótidos

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 4228

Ref. Expediente N° 15305046

modificados; y no se indica la posición exacta dentro de las hebras sentido y antisentido, ni el nucleótido específico que ha sido modificado, en donde el nucleótido modificado puede ser seleccionado entre un nucleótido de desoxitimina (dT) del extremo 3', un 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 fosforamido, un nucleótido que comprende 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. Se le aclara a la solicitante que el capítulo descriptivo no evidencia que el compuesto dúplex AD-60977 caracterizado según las secuencias apareadas sentido y antisentido de SEQ ID NO: 223 y 292 respectivamente reclamado en la reivindicación 1, presente algún tipo de modificación estructural relacionada con que presente una o más modificaciones con respecto a un extremo, azúcar, nucleobase y/o enlace internucleósido de origen natural (Pág. 245, tabla 4, Radicado N° 15-305046-00000-0000). Se le sugiere a la solicitante realizar las aclaraciones necesarias.

- 4- Las reivindicaciones 6 a 50, 52 y 53 no presentan sustento en la descripción porque definen un ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) en términos de que este comprende una hebra sentido complementaria a una hebra antisentido, en la que cada hebra tiene entre 14 a 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 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 de dicha molécula, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica.
- 5- Las reivindicaciones 6, 54 a 58 no son claras ya que se definen en términos de que estas corresponden a reivindicaciones dependientes de la reivindicación 1,

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 4228

Ref. Expediente N° 15305046

es decir que depende de las características técnicas esenciales estructurales del 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 se caracterizan por las secuencias de SEQ ID NO: 223 y 292 respectivamente. Sin embargo dichas reivindicaciones abarcan un sin número de posibilidades estructurales para la molécula de ARNi bicatenario, que presentan características técnicas esenciales diferentes. En este orden de ideas las mencionadas reivindicaciones no pueden ser consideradas como reivindicaciones dependientes, sino por el contrario corresponde a reivindicaciones independientes, ya que los ARNi bicatenarios que comprenden una hebra sentido y una hebra antisentido que forman una región bicatenaria reclamados, no corresponden a modalidades específicas del compuesto dúplex AD-60977 caracterizado según las secuencias apareadas sentido y antisentido de SEQ ID NO: 223 y 292 respectivamente reclamado en la reivindicación 1. Se le sugiere a la solicitante realizar las aclaraciones necesarias.

- 6- Las reivindicaciones 54 a 58 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 ARNip 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.
- 7- Las reivindicaciones 54 a 58 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 entre 14 a 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

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 4228

Ref. Expediente N° 15305046

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.

- 8- Las reivindicaciones 1, 6, 52, 54 a 58 no son claras porque los términos “*sustancialmente*”, “*aproximadamente*” y “*uno o más*” 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.
- 9- Las reivindicaciones 6, 54 a 58 no son concisas porque reclaman de manera repetitiva un agente de ARNi bicatenario capaz de inhibir la expresión de TMPRSS6 (matriptasa-2) en una célula, 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'. Se le sugiere a la solicitante unificar las características técnicas esenciales del ARNi bicatenario reclamado en una sola reivindicación.
- 10-La reivindicación 59 no es clara porque define una composición farmacéutica en términos de que esta es formulada para inyección o infusión, lo cual hace referencia al uso de dicha composición, y por lo tanto entra en el campo de la excepción a la patentabilidad que contempla el Art. 14 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.

Descripción (Art. 28 y 29 D 486)

La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa porque no se presenta evidencia con pruebas técnicas que demuestre que cualquier agente de ARNi bicatenario caracterizado porque comprende una hebra sentido complementaria a una hebra antisentido, en el que dicha hebra antisentido comprende una región complementaria a un ARNm que codifica TMPRSS6, y en el que cada hebra tiene entre 14 y 30 nucleótidos, producido a partir de la fórmula (III):

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 4228

Ref. Expediente N° 15305046

sentido: 5' np -Na -(XXX)i-Nb-YYY-Nb -(ZZZ)j -Na-nq 3'; antisentido: 3' np'-Na'-(X'X'X')k-Nb'-Y'Y'Y'-Nb'-(Z'Z'Z')l-Na'-nq' 5' (III); sea capaz de generar algún tipo de efecto técnico relacionado con la supresión de la concentración del ARNm de TMPRSS6. De hecho el capítulo descriptivo evidencia específicamente en las tablas 1, 2, 4, 5, 8, 10 y 12 (Radicado N° 15-305046-00000-0000) el desarrollo de agentes de ARNi bicatenarios capaces de inhibir la expresión de TMPRSS6 (matriptasa-2) en una célula, los cuales se encuentran definidos 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.). En este sentido específicamente se demostró que los compuestos AD-59743, AD-61002, AD-60994, AD-60998 y AD-61001 tienen la capacidad para suprimir la expresión de la proteína TMPRSS6 a través de la disminución en los niveles de ARNm de TMPRSS6 y de hepcidina en el hígado de ratones C57BL/6 no mutantes; y el compuesto AD-60940 es capaz de producir una supresión robusta y duradera del ARNm hepático de TMPRSS6 con respecto al control. En este sentido la concentración de ARNm de TMPRSS6 se suprimió en más del 90 % durante hasta tres semanas tras la administración de la dosis de 3.0 mg/kg (Ejemplos 3, 7 a 12 - Figuras 3 a 7). Se le sugiere a la solicitante realizar las aclaraciones necesarias.

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 de la formula III reclamada en las reivindicaciones 6 a 58, no se encuentra establecida 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' , 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,

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 4228

Ref. Expediente N° 15305046

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 20 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 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

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 4228

Ref. Expediente N° 15305046

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 5, 59 a 64). 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: 223 y 292.
- Grupo inventivo II (Reivindicaciones 6 a 58). 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:

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 4228

Ref. Expediente N° 15305046

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2012135246	"Compositions and methods for inhibiting expression of TMPRSS6 gene"	04/Octubre/2012
D3	WO2009073809	"Carbohydrate conjugates as delivery agents for oligonucleotides"	11/junio/2009

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 D3² 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)

**Se le aclara a la solicitante que el examen de patentabilidad se realizará únicamente para el grupo inventivo (I).*

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: 223 y 292, en donde cada hebra tiene 19-30 nucleótidos (.....)"* (Pág. 1, Radicado N° 15305046 del 12 de enero de 2018).

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=2009073809A2&KC=A2&FT=D>

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 4228

Ref. Expediente N° 15305046

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

Características esenciales	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 – Tala 5).
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: 223 y 292 (....).	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

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 4228

Ref. Expediente N° 15305046

ARNi bcatenario conjugado con un ligando que comprende derivados de GalNAc unidos mediante un conector ramificado bivalente o trivalente.	Ácido ribonucleico de doble cadena (ARNds) que comprende un ligando conjugado al extremo 3' de la cadena sentido del dsRNA (Pág. 131 y 132, Rv. 11 y 12).	Agente de ácido ribonucleico de interferencia (ARNi) conjugado con un ligando que comprende derivados de GalNAc (Pág. 205 y 206, Tala 5 – Fig. 12).
---	---	---

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 transcripto 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

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 4228

Ref. Expediente N° 15305046

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).

Las diferencias entre la invención definida en la reivindicación 1, y el agente de ARNi bicatenario divulgado en el documento D1, consiste en las secuencias de polinucleótidos de las hebras sentido y antisentido del ARNbc dirigido a un ARNm que codifica una proteína TMPRSS6, que comprende 15 nucleótidos contiguos de cada una de las secuencias apareadas sentido y antisentido SEQ ID NO: 223 y 292 respectivamente; y que el ARNbc dirigido a un ARNm que codifica una proteína TMPRSS6 se encuentra conjugado con un ligando unido en el extremo 3, en donde el ligando es un ligando GalNAc.

Respecto a la primera diferencia, 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-60977) desarrollado por la solicitante produjo más del 90% de supresión de la concentración del ARNm de TMPRSS6 (Pág. 256 – Tabla 6 - 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).

Respecto a la segunda diferencia, el efecto técnico 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).

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 4228

Ref. Expediente N° 15305046

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.

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, Tala 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 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 D3, carece de nivel inventivo (Art. 18).

Las reivindicaciones 2 a 5, 59 a 64 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.

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2012135246	1 a 5, 59 a 64	Nivel inventivo

Página 14 de 18

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 4228

Ref. Expediente N° 15305046

D3	WO2009073809	1 a 5, 59 a 64	Nivel inventivo
----	--------------	----------------	-----------------

9. Respuesta a los argumentos del señor solicitante

Argumentos con respecto a la claridad y sustento del capítulo reivindicatorio

1. El señor solicitante argumenta que *"En cuanto a las antiguas reivindicaciones 58 a 62, objetadas por no definir el ARN de doble cadena por sus características técnicas, se debe tener en cuenta que dichas reivindicaciones, ahora numeradas 54 a 58, han sido modificadas para depender de la reivindicación 1, por lo que son claras. Asimismo, se considera superada la objeción a las antiguas reivindicaciones 58 a 62, referente a la falta de soporte en el capítulo descriptivo, ya que su alcance ha sido modificado al hacerlas dependientes de la reivindicación 1"*.

Al respecto, este Despacho se permite reiterar que a contrario a lo indicado por la solicitante las nuevas reivindicaciones 6, 54 a 58 (Radicado N° 15305046 del 12 de enero de 2018) no son claras ya que se definen en términos de que estas corresponden a reivindicaciones dependientes de la reivindicación 1, es decir que depende de las características técnicas esenciales estructurales del 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 se caracterizan por las secuencias de SEQ ID NO: 223 y 292 respectivamente. Sin embargo dichas reivindicaciones abarcan un sin número de posibilidades estructurales para la molécula de ARNi bicatenario, que presentan características técnicas esenciales diferentes. En este orden de ideas las mencionadas reivindicaciones no pueden ser consideradas como reivindicaciones dependientes, sino por el contrario corresponde a reivindicaciones independientes, ya que los ARNi bicatenarios que comprenden una hebra sentido y una hebra antisentido que forman una región bicatenaria reclamados, no corresponden a modalidades específicas del compuesto dúplex AD-60977 caracterizado según las secuencias apareadas sentido y antisentido de SEQ ID NO: 223 y 292 respectivamente reclamado en la reivindicación 1.

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 4228

Ref. Expediente N° 15305046

Adicionalmente cabe resaltar que las nuevas reivindicaciones 6, 54 a 58 (Radicado N° 15305046 del 12 de enero de 2018) no presentan sustento en la descripción porque definen un ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) en términos de que este comprende una hebra sentido complementaria a una hebra antisentido, en el que dicha hebra antisentido comprende una región complementaria a una parte de un ARNm que codifica TMPRSS6, en la que cada hebra tiene entre 14 a 30 nucleótidos de longitud, y en donde el 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). En este sentido la fórmula (III) abarca un sin número de posibilidades estructurales para la molécula de ARNbc, las cuales no han sido exploradas ni producidas por la solicitante. Cabe resaltar que la solicitud evidencia 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), los cuales se encuentran definidos 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.

Argumentos con respecto a la Unidad de Invención

1. El señor solicitante argumenta que *"Teniendo en cuenta que la reivindicación independiente 1, ha sido modificada para limitar su alcance a las SEQ ID No: 223 y 292, amablemente se solicita al señor examinador la reconsideración de su objeción"*.

Al respecto, este Despacho se permite reiterar que a pesar de que la solicitante en la reivindicación independiente 1 (Radicado N° 15305046 del 12 de enero de 2018) reclama específicamente un 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 comprenden 15 nucleótidos contiguos de cada una de las secuencias apareadas sentido y antisentido seleccionadas entre SEQ ID NO: 223 y 292, la solicitud en el nuevo capítulo reivindicatorio reclama las reivindicaciones dependientes 6 a 58 que hacen referencia a un agente de ARNi bicatenario que puede inhibir la expresión de TMPRSS6 caracterizado según 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'. En este sentido la mencionada fórmula no se encuentra establecida por una estructura central químicamente definida, sino

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 4228

Ref. Expediente N° 15305046

por una estructura típica del tipo: A-B-C-D. Es decir la estructura no presenta un único concepto común que relacione el grupo de elementos reclamados. En este orden de ideas 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' , 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.

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.

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

Página 17 de 18

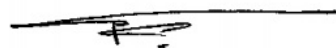
REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 4228

Ref. Expediente N° 15305046

Comercio, informándoles que contra el mismo no procede el recurso de la vía gubernativa.

Atentamente,



[DirectorName]
DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES

Elaborado: MARIO ANDRÉS FORERO CUJIÑO

Revisado: MARIO ANDRÉS FORERO CUJIÑO

Aprobado: JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ