

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

Resolución N° 41522

Ref. Expediente N° 16113531

Por la cual se otorga una Patente de Invención

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

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 03 de mayo de 2016, con el N° 16-113531-00000-0000, por ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC. y ICAHN SCHOOL OF MEDICINE AT MOUNT SINAI., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA INHABILITAR LA EXPRESIÓN DEL GEN ALAS1”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2014/059160 del 03 de octubre de 2014.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 779 el 16 de diciembre de 2016, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 18 de octubre de 2017, notificado el 18 de octubre de 2017, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

CUARTO: Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° 16113531 el 02 de marzo de 2018, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presenta nuevas reivindicaciones 1 a 27 que reemplazan las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. Se acepta este último capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina “Los países miembros otorgarán patentes

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 41522

Ref. Expediente N° 16113531

para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial."

SEXTO: Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 27 incluidas en el radicado bajo el N° 16113531 del 2 de marzo de 2018, cumplen los requisitos indicados en el considerando anterior y, en consecuencia, este Despacho encuentra procedente conceder para las mismas la patente solicitada.

SÉPTIMO: Que de acuerdo con el objeto concedido, el título de la invención quedará de la siguiente manera: *"MOLÉCULAS DE dsRNA, COMPOSICIONES QUE LAS COMPRENDEN, Y MÉTODOS PARA INHIBIR LA EXPRESIÓN DEL GEN ALAS1"*.

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: Otorgar patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

"MOLÉCULAS DE dsRNA, COMPOSICIONES QUE LAS COMPRENDEN, Y MÉTODOS PARA INHIBIR LA EXPRESIÓN DEL GEN ALAS1"

Clasificación IPC: A61K 31/7088, A61K 31/713, C12N 15/113, A61P 3/00

Reivindicaciones: 1 a 27 incluidas en el radicado bajo el N° 16113531 del 2 de marzo de 2018, de acuerdo al anexo 1.

Titulares:

ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC.,
ICAHN SCHOOL OF MEDICINE AT MOUNT SINAI

Domicilio(s):

300 THIRD STREET, CAMBRIDGE, MASSACHUSETTS 02142 ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.

ONE GUSTAVE L. LEVY PLACE NEW YORK NEW YORK 10029 ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 41522

Ref. Expediente N° 16113531

Inventores: BRIAN BETTENCOURT, KEVIN FITZGERALD, WILLIAM QUERBES, MAKIKO YASUDA y ROBERT J. DESNICK.

Prioridades N° 04/10/2013, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 61/887,288
24/04/2014, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 61/983,720

Solicitud internacional N°: PCT/US2014/059160. **Fecha:** 03 de octubre de 2014.

Vigente desde: 03 de octubre de 2014.

Hasta: 03 de octubre de 2034.

ARTÍCULO SEGUNDO: El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y en las demás disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial, precisando que para mantener vigente la patente se deberá cancelar la tasa anual de mantenimiento, conforme lo dispone el artículo 80 de la referida norma comunitaria.

ARTÍCULO TERCERO: Notificar el contenido de la presente resolución a ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC., ICAHN SCHOOL OF MEDICINE AT MOUNT SINAI, advirtiéndoles que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los 14 de junio de 2018


PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO
Superintendente de Industria y Comercio

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 41522

Ref. Expediente N° 16113531

ANEXO 1

REIVINDICACIONES CONCEDIDAS

1. Un ácido ribonucleico bicatenario (dsARN) para inhibir la expresión de ALAS1, en donde dicho dsARN comprende una cadena sentido y una cadena antisentido, donde la cadena antisentido comprende una región de complementariedad con un transcripto de ARN de ALAS1, cuya cadena antisentido comprende al menos 20 nucleótidos contiguos de la secuencia antisentido de UAAGAUGAGACACUCUUUCUGGU (SEQ ID NO: 4153) o UAAGAUGAGACACUCTUUCUGGU (SEQ ID NO: 4154) y la cadena sentido comprende al menos 20 nucleótidos contiguos de la secuencia sentido de CAGAAAGAGUGUCUCAUCUUA (SEQ ID NO: 4155).
2. El dsARN de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la secuencia sentido comprende la secuencia y todas las modificaciones de csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucua (SEQ ID NO: 4160), y en donde la secuencia antisentido comprende la secuencia y todas las modificaciones de usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfuUfcUfgsgsu (SEQ ID NO: 4161), en donde c, a, g, u = ribunucleósidos 2'-OMe; Af, Cf, Gf, Uf = ribunucleósidos 2'F; s = fosforotioato.
3. El dsARN de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho dsARN comprende al menos un nucleótido modificado.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 41522

Ref. Expediente N° 16113531

4. El dsARN de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que tiene una región de dúplex que tiene 21–23 pares de nucleótidos de longitud.
5. El dsARN de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde al menos una cadena comprende una saliente 3' de al menos 2 nucleótidos.
6. El dsARN de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde cada cadena tiene no más de 26 nucleótidos de longitud.
7. El dsARN de acuerdo con la reivindicación 3, en donde al menos un nucleótido modificado se selecciona de un 2'–O–metilo, un nucleótido modificado 2'–fluoro, y opcionalmente uno o varios grupos 5'–fosforotioato, o cualquiera de sus combinaciones.
8. El dsARN de la reivindicación 2, en donde:
la secuencia de nucleótidos de cadena sentido consiste en la secuencia de csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucua (SEQ ID NO: 4160), y la secuencia de nucleótidos de cadena antisentido consiste en la secuencia de usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu (SEQ ID NO: 4161), en donde c, a, g, u = ribonucleósidos 2'–OME; Af, Cf, Gf, Uf = ribonucleósidos 2'F; s = fosforotioato.
9. El dsARN de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que también comprende un ligando.
10. El dsARN de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el ligando comprende



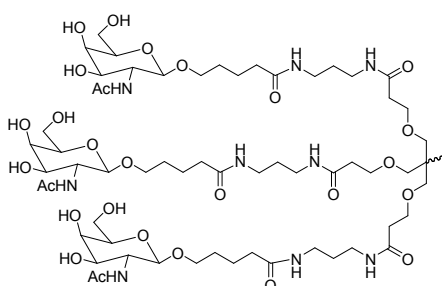
REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 41522

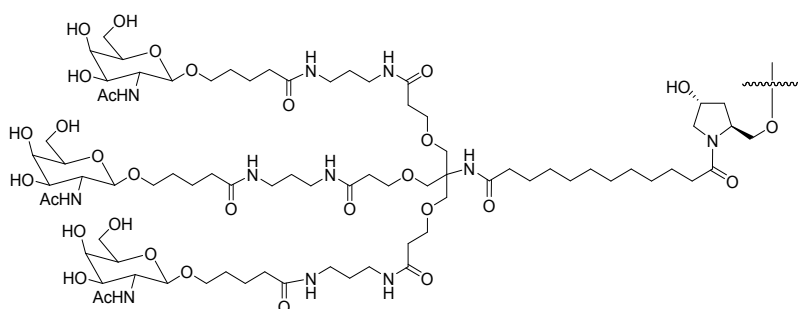
Ref. Expediente N° 16113531

un carbohidrato o un ligando de GalNAc.

11. El dsARN de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el ligando es



12. El dsARN de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el ligando y un ligador son como se muestra en la fórmula XXIV:



13. El dsARN de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

- (i) la secuencia antisentido comprende todos los nucleótidos modificados de (SEQ ID NO: 4161),
- (ii) la secuencia antisentido consiste de todos los nucleótidos modificados de (SEQ ID NO: 4161),

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 41522

Ref. Expediente N° 16113531

(iii) la secuencia sentido comprende todos los nucleótidos modificados de (SEQ ID NO: 4160),

(iv) la secuencia sentido consiste de todos los nucleótidos modificados de (SEQ ID NO: 4160).

14. El dsARN de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

(i) la secuencia antisentido y/o la secuencia con sentido comprenden todos los nucleótidos modificados de (SEQ ID NO: 4706) y (SEQ ID NO: 4707), o

(ii) la secuencia antisentido y/o la secuencia con sentido consisten en todos los nucleótidos modificados de (SEQ ID NO: 4706) y (SEQ ID NO: 4707).

15. El dsARN de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

(i) la secuencia antisentido y/o la secuencia con sentido comprenden todos los nucleótidos modificados de (SEQ ID NO: 5161) y (SEQ ID NO: 5160), o

(ii) la secuencia antisentido y/o la secuencia con sentido consisten en todos los nucleótidos modificados de (SEQ ID NO: 5161) y (SEQ ID NO: 5160).

16. El dsARN de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

(i) la secuencia antisentido y/o la secuencia con sentido comprenden todos los nucleótidos modificados de (SEQ ID NO: 4169) (SEQ ID NO: 4168), o

(ii) la secuencia antisentido y/o la secuencia con sentido consisten en todos los nucleótidos modificados de (SEQ ID NO: 4169) (SEQ ID NO: 4168).

17. Una célula que comprende el ARNs de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.

18. Una composición farmacéutica para inhibir la expresión de un gen ALAS1,

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

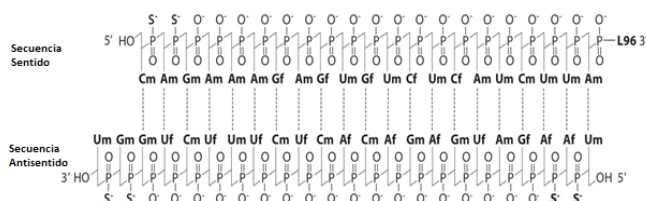
Resolución N° 41522

Ref. Expediente N° 16113531

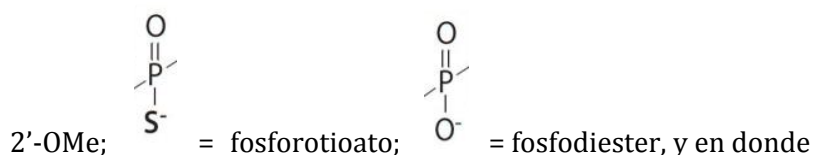
que comprende el dsARN de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.

19. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18, en donde el dsARN se encuentra en una solución salina no tamponada o solución acuosa.

20. Una composición farmacéutica para inhibir la expresión de un gen ALAS1, que comprende un ácido ribonucleico bicatenario (dsARN) para inhibir la expresión de ALAS1, en donde dicho dsARN comprende una cadena sentido y una cadena antisentido, la secuencia antisentido comprendiendo una región de complementariedad con un transcripto de ARN de ALAS1, en donde dicho dsARN está en la forma de un conjugado que tiene la estructura de:



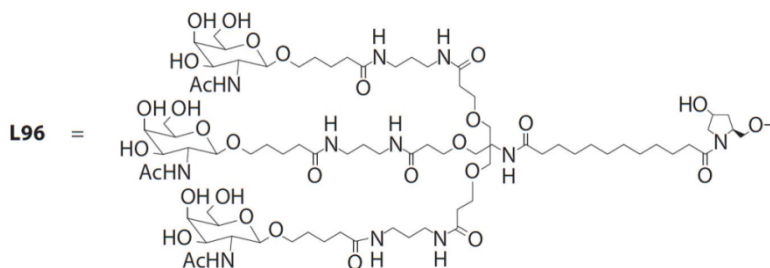
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Af, Cf, Gf, Uf = ribonucleósidos 2'F; Am, Cm, Gm, Um = ribonucleósidos



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 41522

Ref. Expediente N° 16113531



21. Un método de inhibición de la expresión de ALAS1 en una célula *in vitro* que comprende:

- (a) introducir en la célula el dsARN de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 y
- (b) mantener la célula de la etapa (a) durante un tiempo suficiente para obtener una degradación del transcripto de mRNA de un gen ALAS1, inhibiendo así la expresión del gen ALAS1 en la célula, opcionalmente en donde en donde la expresión de ALAS1 se inhibe en al menos el 20% o al menos el 30%.

22. Un método de ensayo del nivel de mRNA de ALAS1 extracelular circulante en un sujeto, en donde el método se realiza *in vitro* y comprende las etapas de: detectar el nivel de mRNA de ALAS1 en una muestra de fluido biológico del sujeto, donde dicha muestra de fluido biológico comprende el mRNA de ALAS1, ensayando así el nivel de mRNA de ALAS1 extracelular circulante en el sujeto.

23. Un método de ensayo del nivel de mRNA de ALAS1 extracelular circulante en

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

Resolución N° 41522

Ref. Expediente N° 16113531

un sujeto, en donde el método se realiza *in vitro* y comprende las etapas de:

(i) proporcionar un ARN de una muestra de fluido biológico del sujeto, donde dicha muestra de fluido biológico comprende el mRNA de ALAS1;

(ii) obtener un cADN de ALAS1 del mRNA de ALAS1;

(iii) poner en contacto el cADN de ALAS1 con un ácido nucleico complementario con el cADN de ALAS1 o una de sus partes, produciendo así una mezcla de reacción; y

(iv) detectar el nivel de cADN de ALAS1 en la mezcla de reacción, en donde el nivel de cADN de ALAS1 es indicativo del nivel de mRNA de ALAS1, ensayando así el nivel de mRNA de ALAS1 extracelular circulante en el sujeto, opcionalmente en donde

(a) el método comprende PCR, qPCR o 5'–RACE,

(b) el ácido nucleico es una sonda o un cebador y/o

(c) el ácido nucleico comprende un resto detectable y el nivel de mRNA de ALAS1 se determina por detección de la cantidad del resto detectable.

24. El método de acuerdo con la reivindicación 23, en donde la eficacia de un tratamiento de porfiria se evalúa en base a una composición del nivel de mRNA de ALAS1 extracelular circulante en el sujeto con un valor de referencia.

25. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 24, que también comprende la adquisición de la muestra de fluido biológico de un sujeto, opcionalmente en donde la muestra de fluido biológico se separa del

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 41522

Ref. Expediente N° 16113531

tejido y en donde la muestra de fluido biológico contiene exosomas.

26. Una composición que comprende el ARNAds de acuerdo con la reivindicación 12 y agua para inyección.

27. La composición de acuerdo con la reivindicación 26, que comprende 200 mg/mL del ARNds de acuerdo con la reivindicación 12.