

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

Oficio N° 8987

Ref. Expediente N° NC2017/0004290

Señor(a)
ARBUTUS BIOPHARMA CORPORATION
notificaciones@bc.com.co

Asunto: PATENTE DE INVENCION - PCT

Patente de Invención	PT	Patente de Modelo de Utilidad			
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	PCT	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/US2015/053569				
Fecha de Presentación Internacional	1 de octubre de 2015				

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	NC2017/0004290	27 de abril de 2017
Reivindicaciones:	NC2017/0004290	27 de abril de 2017
	NC2017/0004290	08 de septiembre de 2017
Dibujos:	NC2017/0004290	27 de abril de 2017
Secuencias:	NC2017/0004290	27 de abril de 2017
Prioridad(es):	País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 62/059,056 Fecha: 2 de octubre de 2014	
	País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 62/120,149 Fecha: 24 de febrero de 2015	

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

Oficio N° 8987

Ref. Expediente N° NC2017/0004290

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. Modificaciones presentadas (Art. 34 D 486 y Art. 19, 22 y 34 PCT)

Se aceptan las modificaciones presentadas a las reivindicaciones del radicado N° NC2017/0004290 del 08 de septiembre de 2017, comoquiera que se ajustan a las prescripciones contenidas en el reglamento del PCT y en el Art 34 de la Decisión 486.

4. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X 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. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 36 del capítulo reivindicatorio (Radicado N° NC2017/0004290 del 08 de septiembre de 2017).

Título de la solicitud: "COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA EL SILENCIAMIENTO DE LA EXPRESIÓN GÉNICA DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B" (Rad. NC2017/0004290 del 27 de abril de 2017).

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de desarrollar composiciones y métodos para el tratamiento de la infección por HBV en humanos y para el tratamiento de la infección por HBV/HDV en humanos.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona una molécula de ácido nucleico aislada seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:15, SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:19, SEQ ID NO:21, SEQ ID NO:23, SEQ ID NO:25, SEQ ID NO:27 y SEQ ID NO:29.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C12N 15/113, A61P 31/20, A61K 31/713.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 8987

Ref. Expediente N° NC2017/0004290

5. De la solicitud de patente

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

1. La reivindicación 3 no es clara ya que se refiere a una molécula de ARN de interferencia pequeño (ARNip) la cual se define estructuralmente, pero no se mencionan sus características funcionales, que se refieren al gen blanco de inhibición o su organismo objetivo. Se recuerda al solicitante que un ARNip tiene un blanco de acción el cual debe ser referido junto con las características estructurales de la molécula para enmarcar la invención en un campo técnico.
2. Las reivindicaciones 5 a 8 y 30 a 33 no son concisas y no se encuentran sustentadas en la descripción ya que se refieren a composiciones o partículas de lípidos-ácidos nucleicos que comprenden dos o tres combinaciones de ARN de interferencia pequeños que son referidas múltiples veces en varias reivindicaciones, sin adicionar características técnicas diferentes por lo que se consideran redundantes, así mismo no existe evidencia en el capítulo descriptivo del desarrollo y evaluación de composiciones de dos o tres combinaciones de ARNip, ya que solamente se mencionan datos para la evaluación de quince moléculas ARNip listadas en la tablas 1 y 2. Se sugiere al solicitante restringir las reivindicaciones a una razonable generalización de las composiciones soportadas, evitando reclamar los mismos objetos en múltiples reivindicaciones, esto se logra fusionando las reivindicaciones que definan los objetos por las mismas características técnicas.
3. La reivindicación 10 no es clara ni concisa ya que se refiere a una partícula de ácido nucleico-lípido la cual se define empleando términos imprecisos como: *“uno o más”* para sustituir sus características técnicas esenciales como lo son los ARNip que la conforman y la composición del lípido o lípidos incluidos en el compuesto. Se recuerda al solicitante que una molécula debe ser referida por las estructuras exactas de sus componentes, las cuales deben encontrarse enteramente soportadas en la descripción.
4. Las reivindicaciones 35 y 36 no son claras ya que se refieren a un método para silenciar la expresión de un gen de virus de hepatitis B que comprende dos pasos, sin embargo el segundo paso se refiere a las condiciones en la que debiera realizarse mediante la expresión: *“en condiciones por las que el ARNip ingresa en la célula y silencia la expresión del gen (...)”* que se considera un resultado a alcanzar del método y no un paso esencial que incluya

Página 3 de 10

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

Oficio N° 8987

Ref. Expediente N° NC2017/0004290

requerimientos de temperaturas, reactivos, pH o similares, y por lo tanto no define al método, ya que la reivindicación incluiría cualquier alternativa presente o futura que llegue a dicho fin. Se sugiere incluir las condiciones verdaderas que permiten llegar a dicho fin.

Descripción (Art. 28 y 29 D 486)

La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla), ya que no incluye pruebas técnicas que den cuenta del desarrollo o la evaluación de: (i) composiciones que comprendan dos o tres combinaciones de los ARNip, (ii) partículas de lípido-proteína que comprendan alguno de los ARNip o combinaciones de dos y tres de estos ARNip o (iii) alguna composición que comprenda partículas de lípido-proteína, como las que se reivindican, ya que solamente se divulga un ensayo *in vitro* para la determinación del perfil inmunoestimulador de las 15 moléculas de ARNip (1m a 15m) por separado, mediante cuantificación de los niveles de inducción relativos de interferón alfa 2 humano, del antagonista del receptor de interleucina 1, interleucina 6 y la proteína quimiotractiva de monocitos -1, de la sangre humana incubada con cada ARNip en contraste con un control de sangre incubada con PBS y de un ensayo de silenciamiento mediante un plásmido reportero a base de luciferasa para los ARNip 3m y 12m (Pág. 124-128, Ej. 4 y 5). Se sugiere hacer las aclaraciones necesarias.

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: 02 de octubre de 2014, y se encontraron los siguientes documento(s) que anticipa(n) el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US 2013/0005793	"Compositions and Methods for Inhibiting Gene Expression of Hepatitis B Virus"	27/Junio/2013
D2	WO2013159109	"Modulation of hepatitis b virus (hcv) expression"	21/Abril/2013

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

Oficio N° 8987

Ref. Expediente N° NC2017/0004290

El documento D1¹ divulga ácidos ribonucleicos de doble cadena (dsARN) para inhibir la expresión de un gen del virus de la hepatitis B, también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden los ARNs o moléculas de ácido nucleico o los vectores que los codifican en conjunto con un portador farmacéuticamente aceptable (Pág. 1, Resumen).

El documento D2² divulga compuestos, composiciones y métodos para la disminución de la expresión: ADN, ARNm y proteínas de virus de la hepatitis (HBV) (Pág. 1, Resumen).

7. Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)

Nivel inventivo (Art 18 D486)

La reivindicación 1 consiste en: “Una molécula de ácido nucleico aislada seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:15, SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:19, SEQ ID NO:21, SEQ ID NO:23, SEQ ID NO:25, SEQ ID NO:27 y SEQ ID NO:29.” (Radicado N° NC2017/0004290 del 08 de septiembre de 2017).

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

Características esenciales	D1
Una molécula de ácido nucleico aislada seleccionada del grupo que consiste en:	Una molécula de ácido ribonucleico de doble cadena (ARNds) que inhibe a expresión del virus de la hepatitis B
SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:15, SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:19, SEQ ID NO:21, SEQ ID NO:23, SEQ ID NO:25, SEQ ID NO:27 y SEQ ID NO:29.	Que comprende al menos dos secuencias complementarias sentido y antisentido que se encuentran incluidas en el listado de secuencias y en las Tablas 1 y 2 (Pág. 2, Párr. [0017]) particularmente las SEQ ID NO: 345, 509, 367, 531, 351, 515, 340, 504, 483 y 602 (FIG. 2)

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga, una molécula de ácido ribonucleico de doble cadena (ARNds) que inhibe a expresión del virus de la hepatitis B y comprende

1 <https://patents.google.com/patent/US20130005793A1/en?q=US20130005793+>

2 <https://patents.google.com/patent/WO2013159109A1/en?q=WO2013159109>

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 8987

Ref. Expediente N° NC2017/0004290

al menos dos secuencias complementarias sentido y antisentido que se encuentran incluidas en el listado de secuencias y en las Tablas 1 y 2 (Pág. 2, Párr. [0017]) particularmente las SEQ ID NO: 345, 509, 367, 531, 351, 515, 340, 504, 483 y 602 (FIG. 2); en donde las secuencias mencionadas son los equivalentes en ARN con un 100% de identidad y cobertura a las SEQ ID NO: 1 a 6, 8 a 14 16 a 18, 20, 22, 29 y 30 de la solicitud como se evidencia en la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1: Resultado de los alineamientos entre las secuencias de la solicitud y las del documento D1.

Secuencia Solicitud	Secuencia D1	Identidad/Cobertura
SEQ ID NO: 1 y 17	SEQ ID NO: 345	100%
SEQ ID NO: 2 y 18	SEQ ID NO: 509	100%
SEQ ID NO: 4, 8, 16 y 28	SEQ ID NO: 531	100%
SEQ ID NO: 5, 9 y 13	SEQ ID NO: 350	100%
SEQ ID NO: 6, 10 y 14	SEQ ID NO: 515	100%
SEQ ID NO: 11 y 29	SEQ ID NO: 340	100%
SEQ ID NO: 12 y 30	SEQ ID NO: 504	100%
SEQ ID NO: 20 y 22	SEQ ID NO: 602	100%

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el ARNds divulgado en D1 consiste en que la molécula de la solicitud se presenta como un ADN y no presenta modificaciones en sus azúcares de tipo 2'-O-metilo o 2'-fluoro.

No se evidencia un efecto técnico asociado a dicha diferencia ya que, los ADN de la solicitud no presentan residuos de azúcares modificados, y tienen las mismas secuencias de nucleótidos, es decir son equivalentes en ADN a las moléculas de ARN divulgadas en el documento D1.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar la molécula conocida en D1 para obtener una molécula alternativa”.

Sin embargo, el documento D1 ya se refiere a los medios empleados para la transcripción de las moléculas que modulan la expresión de los genes del virus de la Hepatitis B, que comprenden unidades de transcripción insertadas en el ADN, ARN o en vectores (Pág. 5, Párr. [0052]) preferiblemente plásmidos de ADN (Pág. 5, Párr. [0054]) que son transfectados en complejo con portadores de tipo lípidos catiónicos (ej. Oligofectamina) o no catiónicos como *Transit-TKO™* para mediar el silenciamiento de diferentes regiones del virus (Pág. 5, Párr. [0058]).

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

Oficio N° 8987

Ref. Expediente N° NC2017/0004290

Adicionalmente el documento D1 se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden los ARNDs y portadores farmacéuticamente aceptables, estabilizadores o diluentes (Pág. 227, Rev. 18), así como a métodos para inhibir la expresión de genes del virus de la hepatitis B en organismos que comprenden: la introducción de la molécula de ácido nucleico y el contacto por un tiempo suficiente para obtener la degradación del ARNm (Pág. 227, Rev. 19).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia emplearía los medios y métodos del documento D1, para obtener los equivalentes de ADN de las secuencias de ARNDs allí divulgadas, llegando así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 - 36 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la molécula de ADN de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

La reivindicación 1 consiste en: *“Una molécula de ácido nucleico aislada seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:15, SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:19, SEQ ID NO:21, SEQ ID NO:23, SEQ ID NO:25, SEQ ID NO:27 y SEQ ID NO:29.”* (Radicado N° NC2017/0004290 del 08 de septiembre de 2017).

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

Características esenciales	D2
Una molécula de ácido nucleico aislada seleccionada del grupo que consiste en:	Un compuesto que compre de un oligonucleótido de doble cadena modificado que consiste de (Pág. 91, Rev. 1)
SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:15, SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:19, SEQ ID NO:21, SEQ ID NO:23, SEQ ID NO:25, SEQ ID NO:27 y SEQ ID NO:29.	Una secuencia de nucleobase que comprende al menos 8 nucleótidos contiguos seleccionada de las SEQ ID NO: 30-125 donde al menos una cadena comprende un oligonucleótido modificado. (Pág. 91, Rev. 1)

El documento D2 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga, un compuesto que comprende un oligonucleótido de doble cadena modificado que consiste de una secuencia de

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

Oficio N° 8987

Ref. Expediente N° NC2017/0004290

nucleobase que comprende al menos 8 nucleótidos contiguos seleccionada de las SEQ ID NO: 30-125 en donde al menos una cadena comprende un oligonucleótido modificado (Pág. 91, Rev. 1). Dentro de las secuencias mencionadas en D2 las SEQ ID NO: 94 y 95 son los equivalentes en ARN-ADN con un 100% de identidad y cobertura a las SEQ ID NO: 5, 6, 10 y 14 de la solicitud como se evidencia en la Tabla 2 a continuación.

Tabla 1: Resultado de los alineamientos entre las secuencias de a solicitud y las del documento D2.

Secuencia Solicitud	Secuencia D2	Identidad/Cobertura
SEQ ID NO: 5, 9 y 13	SEQ ID NO: 95	100%
SEQ ID NO. 6, 10 y 14	SEQ ID NO: 94	100%

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el compuesto divulgado en D2 consiste en que la molécula de la solicitud se presenta como un ADN y no presenta oligonucleótidos modificados, mientras la molécula del documento D2 presenta 19 nucleósidos de ARN unidos a dos nucleótidos de ADN.

No se evidencia un efecto técnico asociado a dicha diferencia ya que, los ADN de la solicitud tienen las mismas secuencias de nucleótidos, es decir son equivalentes en ADN a las moléculas de ARN-ADN divulgadas en el documento D2.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar la molécula conocida en D2 para obtener una molécula alternativa”.

Sin embargo, el documento D2 menciona métodos para el diseño de moléculas derivadas de las secuencias evaluadas de tipo ARNip de doble cadena y su evaluación *in vitro* sobre ARNm provenientes el virus HBV, que consisten en la introducción de 100nM de ARNip mediante transfección con Lipofectamina durante 24 horas y la lectura posterior de los niveles de ARN aislados mediante PCR cuantitativa en tiempo real (Pág. 70, Ej. 1, Líneas 8-13); de estos ensayos es posible establecer que las SEQ ID NO: 94 y 95 presentan porcentajes de inhibición de la expresión de genes de HBV superiores al 80% (Pág. 84, Tabla 1).

Adicionalmente el documento D2 menciona composiciones que comprenden los compuestos o sales de estos y al menos un portador aceptable farmacéuticamente (Pág. 91, Rev. 21).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia emplearía los métodos del documento D2, para obtener moléculas de ADN a partir de las

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

Oficio N° 8987

Ref. Expediente N° NC2017/0004290

secuencias de ARN-ADN allí divulgadas, llegando así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 - 36 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la molécula de ADN de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US 2013/0005793	1 a 36	Nivel Inventivo
D2	WO2013159109	1 a 36	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.

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

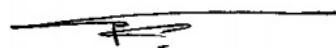
REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 8987

Ref. Expediente N° NC2017/0004290

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

Elaborado: PAULA ANDREA MORENO GONZÁLEZ.
Revisado: PAULA ANDREA MORENO GONZÁLEZ.
Aprobado: JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ.