

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 17726

Ref. Expediente N° NC2017/0004290

Por la cual se deniega 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 27 de abril de 2017, con el N° NC2017/0004290, por ARBUTUS BIOPHARMA CORPORATION, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA EL SILENCIAMIENTO DE LA EXPRESIÓN GÉNICA DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B", que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2015/053569 del 1 de octubre de 2015.

SEGUNDO: Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 805 el 20 de septiembre de 2017, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 8987, notificado el 24 de julio de 2018, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentaran 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° NC2017/0004290 el 30 de noviembre de 2018, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 11 que reemplazan las originalmente presentadas. 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 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 11 incluidas en el radicado bajo el N° NC2017/0004290 el 30 de noviembre de 2018, no cumplen los requisitos indicados. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

6.1 Objeto de la invención

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 una molécula de ARNip de doble cadena, aislada, seleccionada del grupo que consiste en 1m (SEQ ID NO:1 y 2), 2m (SEQ ID NO:3 y 4), 3m (SEQ ID NO:5 y 6), 4m (SEQ ID NO:7 y 8),



Ref. Expediente N° NC2017/0004290

5m (SEQ ID NO:9 y 10), 6m (SEQ ID NO:11 y 12), 7m (SEQ ID NO:13 y 14), 8m (SEQ ID NO:15 y 16), 9m (SEQ ID NO:17 y 18), 10m (SEQ ID NO:19 y 20), 11m (SEQ ID NO:21 y 22), 12m (SEQ ID NO:23 y 24), 13m (SEQ ID NO:25 y 26), 14m (SEQ ID NO:27 y 28) y 15m (SEQ ID NO:29 y 30).

6.2 Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

En virtud de lo dispuesto en el artículo 30, de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina que señala: *“Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. Las reivindicaciones podrán ser independientes o dependientes. Una reivindicación será independiente cuando defina la materia que se desea proteger sin referencia a otra reivindicación anterior. Una reivindicación será dependiente cuando defina la materia que se desea proteger refiriéndose a una reivindicación anterior. Una reivindicación que se refiera a dos o más reivindicaciones anteriores se considerará una reivindicación dependiente múltiple”*.

Las reivindicaciones presentan las siguientes observaciones:

- La reivindicación 1 no es clara ya que se encabeza como molécula de ARN de interferencia pequeño, pero sus características técnicas estructurales o sus secuencias de nucleótidos corresponden con moléculas de ADN, es decir las secuencias equivalentes que contienen en lugar de Uracilo (U), residuos de Timina (T). Por tal razón no hay coherencia entre las características estructurales señaladas en el encabezado y las secuencias referidas en la parte caracterizante, lo que equivale a reclamar una secuencia X en términos de una molécula diferente Y.
- La reivindicación 1 no es clara ya que se refiere a una molécula de ARN de interferencia pequeño (ARNip) sin mencionar características funcionales, como lo son: su gen blanco de inhibición y su organismo objetivo, por lo que no permite enmarcar la invención en un campo técnico.

6.3 Descripción (Art. 28 Decisión 486)

En virtud de lo dispuesto en el artículo 28, de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina que señala: *“La descripción deberá divulgar la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que una persona capacitada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla.”*

La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla), toda vez que las pruebas técnicas incluidas no divulgan los métodos o ensayos para la producción y 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 por separado de las 15 moléculas de ARNip (1m a 15m), 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).

Ref. Expediente N° NC2017/0004290

6.4 Determinación del estado de la técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 2 de octubre de 2014, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró el siguiente documento que anticipa 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

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 ARNds o moléculas de ácido nucleico o los vectores que los codifican en conjunto con un portador farmacéuticamente aceptable (Pág. 1, Resumen).

6.5 Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486: *“Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”*.

En el presente caso, la molécula de ARNip reclamada en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 está referida a: *“Una molécula de ARNip de doble cadena, aislada, seleccionada del grupo que consiste en 1m (SEQ ID NO:1 y 2), 2m (SEQ ID NO:3 y 4), 3m (SEQ ID NO:5 y 6), 4m (SEQ ID NO:7 y 8), 5m (SEQ ID NO:9 y 10), 6m (SEQ ID NO:11 y 12), 7m (SEQ ID NO:13 y 14), 8m (SEQ ID NO:15 y 16), 9m (SEQ ID NO:17 y 18), 10m (SEQ ID NO:19 y 20), 11m (SEQ ID NO:21 y 22), 12m (SEQ ID NO:23 y 24), 13m (SEQ ID NO:25 y 26), 14m (SEQ ID NO:27 y 28) y 15m (SEQ ID NO:29 y 30)”* (Radicado N° NC2017/0004290 el 29 de noviembre de 2018).

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas en el documento D1 que representa el estado de la técnica:

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1
Una molécula de ARNip de doble cadena	Una molécula de ácido ribonucleico de doble cadena (ARNds) que inhibe a expresión del virus de la hepatitis B
seleccionada del grupo que consiste en 1m (SEQ ID NO:1 y 2), 2m (SEQ ID NO:3 y 4), 3m (SEQ ID NO:5 y 6), 4m (SEQ ID NO:7 y 8), 5m (SEQ ID NO:9 y 10), 6m (SEQ ID NO:11 y 12), 7m (SEQ ID NO:13 y 14), 8m (SEQ ID NO:15 y 16), 9m (SEQ ID NO:17 y 18), 10m (SEQ ID NO:19 y 20), 11m (SEQ ID NO:21 y 22), 12m (SEQ ID	Que comprende al menos dos secuencias complementarias sentido y anti-sentido 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)

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

NO:23 y 24), 13m (SEQ ID NO:25 y 26), 14m (SEQ ID NO:27 y 28) y 15m (SEQ ID NO:29 y 30)

Tabla 2: Resultados de los alineamientos entre las secuencias de la solicitud y las secuencias (convertidas a ADN) del documento D1.

Secuencia Solicitud	Secuencia D1	Alineamiento	Identidad
SEQ ID NO: 1 y 17	SEQ ID NO: 345	CLUSTAL multiple sequence alignment by MUSCLE (3.8) SEQ_ID_NO_1 AGGTATGTTGCCCGTTTGTTT SEQ_ID_NO_17 AGGTATGTTGCCCGTTTGTTT WO2013003520_345_Reverse AGGTATGTTGCCCGTTTGTTT *****	100%
SEQ ID NO: 2 y 18	SEQ ID NO: 509	CLUSTAL multiple sequence alignment by MUSCLE (3.8) SEQ_ID_NO_2 ACAAACGGGCAACATACCTTT SEQ_ID_NO_18 ACAAACGGGCAACATACCTTT WO2013003520_509_Reverse ACAAACGGGCAACATACCTTT *****	100%
SEQ ID NO: 4, 8, 16 y 28	SEQ ID NO: 531	CLUSTAL multiple sequence alignment by MUSCLE (3.8) SEQ_ID_NO_4 TGGCACTAGTAAACTGAGCTT SEQ_ID_NO_8 TGGCACTAGTAAACTGAGCTT SEQ_ID_NO_16 TGGCACTAGTAAACTGAGCTT SEQ_ID_NO_28 TGGCACTAGTAAACTGAGCTT WO2013003520_531_Reverse TGGCACTAGTAAACTGAGCTT *****	100%
SEQ ID NO: 5, 9 y 13	SEQ ID NO: 350	CLUSTAL multiple sequence alignment by MUSCLE (3.8) SEQ_ID_NO_5 CCGTGTGCACTTCGCTTCATT SEQ_ID_NO_9 CCGTGTGCACTTCGCTTCATT SEQ_ID_NO_13 CCGTGTGCACTTCGCTTCATT WO2013003520_350_Reverse CCGTGTGCACTTCGCTTCATT *****	100%
SEQ ID NO: 6, 10 y 14	SEQ ID NO: 515	CLUSTAL multiple sequence alignment by MUSCLE (3.8) SEQ_ID_NO_6 TGAAGCGAAGTGCACACGGTT SEQ_ID_NO_10 TGAAGCGAAGTGCACACGGTT SEQ_ID_NO_14 TGAAGCGAAGTGCACACGGTT WO2013003520_515_Reverse TGAAGCGAAGTGCACACGGTT *****	100%
SEQ ID NO: 11 y 29	SEQ ID NO: 340	CLUSTAL multiple sequence alignment by MUSCLE (3.8) SEQ_ID_NO_11 CTGGCTCAGTTTACTAGTGTT SEQ_ID_NO_29 CTGGCTCAGTTTACTAGTGTT WO2013003520_340_Reverse CTGGCTCAGTTTACTAGTGTT *****	100%
SEQ ID NO: 12 y 30	SEQ ID NO: 504	CLUSTAL multiple sequence alignment by MUSCLE (3.8)	100%

Resolución N° 17726

Ref. Expediente N° NC2017/0004290

		SEQ_ID_NO_12 SEQ_ID_NO_30 WO2013003520_504_Reverse *****	CACTAGTAAACTGAGCCAGTT CACTAGTAAACTGAGCCAGTT CACTAGTAAACTGAGCCAGTT *****	
SEQ ID NO: 20 y 22	SEQ ID NO: 602	CLUSTAL multiple sequence alignment by MUSCLE (3.8) SEQ_ID_NO_20 SEQ_ID_NO_22 WO2013003520_602_Reverse *****	TTCCGCAGTATGGATCGGCTT TTCCGCAGTATGGATCGGCTT TTCCGCAGTATGGATCGGCTT *****	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 como un ARN, es decir que las secuencias de nucleótidos incluidas en la reivindicación contienen residuos de Timina (T) en lugar de los residuos de Uracilo (U).

No se evidencia un efecto técnico asociado a dicha diferencia ya que, la reivindicación se encabeza como ARN de interferencia pequeño, por lo que la solicitud parece referir a moléculas de ARN equivalentes a las secuencias de ADN allí incluidas.

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 divulga las metodologías para convertir moléculas de ARN en moléculas de ADN y viceversa que se basan en la transcripción reversa de las mismas y, son útiles para la obtención de plásmidos de ADN que pueden transfectarse 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 de la hepatitis B (Pág. 5, Párr. [0058]), así como también enseña métodos para la selección y producción de moléculas moduladoras de la expresión de genes del virus de la Hepatitis B (Pág. 5, Párr. [0052]).

El documento D1 también 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 métodos del documento D1, para obtener a partir de las secuencias de ARN allí divulgadas, las secuencias de ADN equivalentes, llegando así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 11 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la molécula de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

6.6 Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante expresa su “desacuerdo con la objeción sobre la anterior reivindicación 3 (nueva reivindicación 1), puesto que, tras una revisión de la descripción de la invención, una persona versada en la materia entendería que las moléculas de ARNip de la presente solicitud tienen como diana uno o más genes y/o transcritos del genoma del HBV, de hecho, este es el principal objetivo de la presente invención. En este sentido, es claro que la molécula de ARNip de doble cadena, aislada, de la reivindicación 1 está definida de



Ref. Expediente N° NC2017/0004290

manera adecuada mediante su estructura.”

Es oportuno aclarar que, contrario a lo afirmado por el solicitante no es claro para una persona a partir de la lectura de la reivindicación independiente la actividad o funcionalidad de las moléculas reivindicadas ya que en ningún caso se menciona el gen o genes blancos ni el organismo objetivo, en este punto es importante mencionar que la reivindicación independiente debe ser autosuficiente y por lo tanto debe incluir todas las características técnicas esenciales que permitan distinguir dicha molécula del estado de la técnica y/o enmarcarla en un campo técnico particular, por lo que esta oficina considera relevante hacer referencia a las características funcionales y, en consecuencia, se mantienen las objeciones por falta de claridad para la reivindicación independiente.

En referencia al argumento del solicitante, según el cual la descripción de la presente solicitud, *“es completamente clara para una persona normalmente versada en la materia, quien puede entender el problema técnico a ser resuelto y la solución técnica propuesta con base en la información allí proporcionada, además de poder llevar a cabo la invención utilizando su conocimiento técnico en el campo biotecnológico. Así, en específico, los ejemplos 2 y 3 mencionan las posibles combinaciones de dos o tres moléculas de ARNip, de manera que una persona normalmente versada en la materia estaría en la capacidad de realizar composiciones y las partículas tal como se reclaman en la presente solicitud.”*

Se aclara que los ejemplos 2 y 3 listan en prosa combinaciones de dos o tres ARNip, no obstante no pueden considerarse como información suficiente para el desarrollo de estos productos que permita a una persona del campo técnico llegar al producto reclamado, ya que no incluyen condiciones relativas a la elaboración real de los mismos como por ejemplo de su formulación y/o de la síntesis de las mismas, por lo que, la objeción por falta de suficiencia en la descripción va orientada a la ausencia de ensayos que permitan establecer la elaboración o desarrollo verdadero de dichas composiciones. Es importante mencionar que tampoco se presenta algún ensayo relativo a bioactividad para dichas combinaciones de dos y tres ARNip, por lo que no es posible asociar un efecto técnico a dichos productos, lo cual también impide establecer si dichos productos constituyen una solución real al problema técnico propuesto en la solicitud.

En relación con el argumento del solicitante según el cual considera *“relevante indicar que el documento D1 no menciona nada acerca de moléculas de ARNip, de manera que una persona normalmente versada en la materia no se basaría en dicho documento para llegar a la materia que aquí se reclama de manera obvia o evidente. Por otra parte, si bien el documento D2 mencionan moléculas de ARNip, dicho documento nombra unas moléculas de las cuales se derivan moléculas de ADN y no las moléculas de ARNip, partículas y composiciones de la presente invención, de forma que la persona experta en el campo técnico no derivaría de manera obvia o evidente la invención que aquí se reclama. En consecuencia, es evidente que la presente invención es inventiva en vista de los documentos D1 y D2.”*

En primer lugar es importante aclarar que tal y como se mencionó previamente, la solicitud pretende reivindicar moléculas de ARN definidas en términos de sus secuencias de ADN, por lo que no es claro si el objeto reclamado en la solicitud corresponde a una molécula de ADN o a una molécula de ARN. Ahora bien, tal y como se expuso en el análisis de nivel inventivo, el documento D1 no solo menciona moléculas de ARNs efectivas para el tratamiento de infecciones virales por el virus de la Hepatitis B, y los métodos para su identificación y obtención, sino que además divulga la totalidad de las secuencias de los ARNip señalados en la solicitud con una identidad del 100% (Tabla 2), así como también menciona los métodos para obtener moléculas de ADN a partir de sus equivalentes moléculas de ARN (Pág. 5, Párr. [0058]). Por tal razón esta oficina considera que las enseñanzas de dicho documento direccionan a la persona del campo técnico interesada



Resolución N° 17726

Ref. Expediente N° NC2017/0004290

en obtener moléculas equivalentes o composiciones que las comprendan, sin un esfuerzo inventivo a desarrollar moléculas de ARNip o composiciones de estas como las reivindicadas de manera obvia.

En conclusión, teniendo en cuenta que los argumentos de la solicitante no desvirtúan de manera alguna las objeciones a la patentabilidad ya sustentada, el Superintendente de Industria y Comercio,

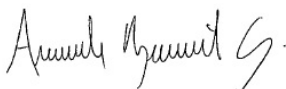
RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada “COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA EL SILENCIAMIENTO DE LA EXPRESIÓN GÉNICA DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B”.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a ARBUTUS BIOPHARMA CORPORATION, advirtiéndole 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., el 29 de mayo de 2019



ANDRÉS BARRETO GONZÁLEZ
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO