

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 13086 de 5 de diciembre de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0007335

Señor
UNIQUE IP B.V.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “ARN DE INTERFERENCIA DE DOBLE CADENA DIRIGIDO AL EXÓN 1 DEL GEN DE LA HUNTINGTINA (HTT) QUE REDUCE LA EXPRESIÓN DEL GEN”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/EP2015/081157

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 23 de diciembre de 2015.

PRIORIDAD: EP 14200308.6 24 de diciembre de 2014.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 22 de octubre de 2019, bajo el número NC2017/0007335, por ajustarse a los requisitos legales.

2. 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, 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 al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 12 del radicado N° NC2017/0007335 del 22 de octubre 2019.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de diseñar moléculas que inhiban la proteína Huntingtina mutante (Htt).

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un ARN de doble cadena, que comprende una primera secuencia de ARN y una segunda secuencia de ARN, en donde la primera y segunda secuencias de ARN son sustancialmente complementarias, en donde la primera secuencia de ARN tiene una longitud de secuencia de 19 a 21 nucleótidos y es completamente complementaria con SEQ ID NO. 1.

3. De la solicitud de patente

3.1 Título

El nombre de la invención de que se trata en el artículo 27 literal d) de la Decisión 486 deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.



Oficio N° 13086 de 5 de diciembre de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0007335

De acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2017/0007335 del 22 de octubre 2019, y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, se acepta el título siguiente: “ARN DE INTERFERENCIA DE DOBLE CADENA DIRIGIDO AL EXÓN 1 DEL GEN DE LA HUNTINGTINA (HTT) QUE REDUCE LA EXPRESIÓN DEL GEN”.

3.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- Las reivindicaciones 1 y 4 no se encuentran sustentadas en la descripción ya que se refieren a un ARN de doble cadena que pretende definirse mediante las expresiones: “*son sustancialmente complementarias*” o “*tiene longitud de secuencia de por lo menos (...) nucleótidos*” las cuales son imprecisas y no permiten establecer la estructura de la molécula de ARN de doble cadena reclamada, y contemplan dentro de su alcance cualquier secuencia con un grado de complementariedad indeterminado que contenga 19, 20 o 21 nucleótidos, por lo abarca innumerables posibles estructuras primarias y secundarias derivadas de la SEQ ID NO: 1 que tiene 21 nucleótidos todas las cuales no han sido exploradas en la solicitud. Se sugiere al solicitante eliminar las expresiones imprecisas que impiden establecer el alcance del objeto reivindicado e incluir las secuencias específicas de las moléculas reivindicadas.
- La reivindicación 1 no es clara ya que se presenta como una reivindicación independiente, pero no incluye todas las características esenciales de la invención ya que, no incluye la característica funcional que se considera fundamental para enmarcar la invención en un campo técnico. Se sugiere al solicitante referir el blanco de acción de la molécula de ARN con el fin de enmarcar la invención en un campo técnico.
- Las reivindicaciones 3 y 8 no son claras ya que se refieren a una molécula de partida de mayor tamaño, sin embargo pretende definirse con respecto a la molécula de ARNi que está comprendida en esta y no mediante su estructura completa que comprende su secuencia completa de nucleótidos. Se sugiere al solicitante incluir la estructura completa de la molécula reclamada para que sea posible establecer la estructura de la misma.

3.3 Descripción (Art. 28 Decisión 486)

La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla), ya que se reclama cualquier secuencia de ARNi de doble cadena de más de 19, 20 o 21 nucleótidos que pueda derivarse de la SEQ ID NO:1, sin embargo únicamente se evidencia desarrollo explícito y suficiente de 21 secuencias de nucleótidos complementarias con las secuencias objetivo del gen HTT (Fig. 1) que han sido incluidas en la estructura de base del ARN pri-mir-155 o pri-miR-451 (Fig. 2) las cuales corresponden con la secuencias del Cuadro 1, y no hay pruebas técnicas para las más todas las posibles estructuras de 19, 20 o 21 nucleótidos sustancialmente complementarias comprendidas dentro del alcance de la reivindicación.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 24 de diciembre 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:



Oficio N° 13086 de 5 de diciembre de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0007335

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US20080015158	"Inhibition of the Expression of Huntingtin Gene"	17 de enero de 2008

El documento D1¹ divulga métodos para suprimir la expresión del gen huntingtina mediante ARN de doble cadena (dsARN), en donde los inhibidores de la expresión del gen suprimen la expresión de la huntingtina y evitan y/o mejoran la enfermedad de Huntington, dichas moléculas tienen como blanco secuencias de ARNm cadena arriba de las repeticiones CAG en los genes HD de la enfermedad de huntington, en donde la expresión es suprimida mediante un ARNds homólogo a la secuencia que es un siRNA con una longitud de alrededor de 21 a 23pb (Pág. 1, Resumen).

5. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

5.2. Novedad (Art 16 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: *“Un ARN de doble cadena, que comprende una primera secuencia de ARN y una segunda secuencia de ARN, en donde la primera y segunda secuencias de ARN son sustancialmente complementarias, en donde la primera secuencia de ARN tiene una longitud de secuencia de 19 a 21 nucleótidos y es completamente complementaria con SEQ ID NO. 1.”* (Radicado N° NC2017/0007335 del 22 de octubre de 2019).

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

Características esenciales	D1
Un ARN de doble cadena, que comprende	Secuencias de ARNsi diseñadas con base en la región del exon 1 del gen de la Huntingtina que comprenden (Pág. 4, Ej. 1)
una primera secuencia de ARN y una segunda secuencia de ARN, sustancialmente complementarias, en donde la primera secuencia de ARN tiene 19 a 21 nucleótidos y es completamente complementaria con SEQ ID NO. 1	21 nucleótidos dentro de las que se encuentra el siRNA-HDexon 1 (5' GCCUUCGAGUCCCUCAAGUCC 3') (Pág. 4, Ej. 1 y Pág. 1, Fig. 1)

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales del ARN de doble cadena de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, que enseña secuencias de ARNsi, en donde el termino ARNsi se conoce en el campo técnico como Ácidos Ribonucleicos cortos de interferencia de doble cadena complementarios de entre 20 a 30 nucleótidos², que han sido diseñadas con base en la región del exón 1 del gen de la Huntingtina que comprenden 21 nucleótidos, dentro de las que se encuentra el siRNA-HDexon 1 (5' GCCUUCGAGUCCCUCAAGUCC 3') (Pág. 4, Ej. 1 y Pág. 1, Fig. 1), en donde los nucleótidos contiguos de las posiciones 1 a 19 de la SEQ ID NO: 1 y la totalidad de la SEQ ID NO: 12 de la solicitud son 100% idénticas a la siRNA-HDexon 1 del documento D1, como se evidencia en la Figura 1; así mismo, los 19 nucleótidos de las posiciones 5 a 23 de la SEQ ID NO 7 de la solicitud son 100% idénticos a la cadena complementaria del siRNA-HDexon 1 (5' ACUUGAGGGACUCGAAGGCCU 3'). Por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

¹<https://patents.google.com/patent/US20080015158A1/en?q=US2008015158>

²Richard W. Carthew and Erik J. Sontheimer (2009) Origins and Mechanisms of miRNAs and siRNAs. Cell. 2009 February 20; 136(4): 642–655. doi:10.1016/j.cell.2009.01.035. Recuperado desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2675692/pdf/nihms-107442.pdf>

Oficio N° 13086 de 5 de diciembre de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0007335

SEQ_ID_NO_1 --CUUCGAGUCCCUCAAGUCCUU 21
siRNA-HEDExon GCCUUCGAGUCCCUCAAGUCC-- 21
SEQ_ID_NO_12 GCCUUCGAGUCCCUCAAGUCCUU 23

Figura 1: Alineamiento entre la SEQ ID NO: 1 de la solicitud y la primera cadena de la si-RNA-HEDExon1 del documento D1. Se evidencia un 100% de identidad entre 19 nucleótidos contiguos en ambas secuencias.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

SEQ_ID_NO_7 AAGGACUUGAGGGACUCGAAGGC-- 23
siRNA-HEDExon ----ACUUGAGGGACUCGAAGGCCU 21

Figura 2: Alineamiento entre la SEQ ID NO: 7 de la solicitud y la segunda cadena de la si-RNA-HEDExon1 del documento D1. Se evidencia un 100% de identidad entre 19 nucleótidos contiguos en ambas secuencias.

Adicionalmente, el documento D1 menciona que las secuencias de doble cadena de ARN son preparadas a partir de ARNs completos sentido y anti-sentido (Pág. 9, Reiv. 7), y se refiere a un vector de expresión que comprende el ARN de doble cadena (Pág. 9, Reiv. 10), en donde el vector incorpora también ADN capaz de transcribir dicho ARN de doble cadena (Pág. 9, Reiv. 13). El vector es introducido en una célula huésped (Pág. 3, Párr. [0028]) y puede comprender vectores de tipo adenovirales (Pág. 3, Párr. [0029]).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 5 y 8 a 12 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

6. Conclusión con respecto a novedad y/o nivel inventivo

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US20080015158	1 a 5 y 8 a 12	Novedad

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a las objeciones por art 28.

El solicitante argumenta que “(...) es preciso mencionar una vez más que la reivindicación 1 ha sido modificada limitando el alcance de esta. Particularmente, se ha especificado que la primera secuencia de ARN comprende de 19 a 21 nucleótidos y que es completamente complementaria con la secuencia SEQ ID NO. 1 (...)

De esta manera, el nuevo alcance de las descripciones sí está cubierto por la divulgación inicial de la descripción y que de hecho la materia reclamada es la misma que el Examinador ha considerado como debidamente soportada dentro de la acción oficial. En este sentido, se le solicita amablemente al Examinador que retire la objeción sobre este particular.”

Se aclara que a pesar de las modificaciones a las reivindicaciones esta oficina considera que la reivindicación 1 comprende dentro de su alcance una generalidad de moléculas de ARN de doble cadena todas las cuales no cuentan con un desarrollo concreto y explícito en el capítulo descriptivo y por ende no es posible asociar las pruebas técnicas de la inhibición de la SEQ ID NO: 1 relativas a las secuencias específicas completamente complementarias a la misma SEQ ID NO: 3, 4, 5, 6 y 7 (Pág. 13).

Oficio N° 13086 de 5 de diciembre de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0007335

Argumentos respecto al análisis de novedad

El solicitante sostiene: *“(…) En relación con la novedad, respetuosamente difiero de la opinión del Examinador. Con el fin de demostrar la novedad de la presente invención, a continuación, expongo cómo el arte previo citado por el Examinador no afecta la novedad de la invención como se reclama en el nuevo Capítulo Reivindicatorio adjunto:*

D1 enseña la secuencia siRNA-HDexon 1, la cual el Examinador ha considerado que anticiparía las secuencias de la presente Solicitud. Sin embargo, a la luz de las nuevas reivindicaciones, y como se puede evidenciar en las alineaciones de la Acción Oficial, las secuencias del arte previo no anticipan la totalidad de las secuencias divulgadas en la presente invención.

En particular debe notarse que el RNA de doble cadena comprende una primera secuencia de RNA que es completamente complementaria a la SEQ ID NO. 1 (5'-CUUCGAGUCCCUCAAGUCCUU-3'), la cual corresponde a una secuencia objetivo del gen de la huntingtina del exón 1. Así pues, aunque esta secuencia ya era conocida en el arte previo y divulgada por D1, la segunda parte de la molécula de ARN, que es sustancialmente complementaria a la primera secuencia de ARN, no ha sido de ninguna manera divulgada por el arte previo. En consecuencia, el arte previo no enseña todas y cada una de las características esenciales de la presente Solicitud (...)

Se aclara que a pesar de las modificaciones realizadas a la actual reivindicación 1, el documento D1 se considera una anterioridad que afecta la novedad de la solicitud tal y como se reivindica, ya que la reivindicación 1 se refiere a una molécula de ADN de dos cadenas “sustancialmente” complementarias, para la cual no se suministran características técnicas estructurales para ninguna de sus dos cadenas, en su lugar se menciona que la primera cadena: *“tiene una longitud de secuencia de 19 a 21 nucleótidos y es completamente complementaria con SEQ ID NO: 1”*. En este punto es importante mencionar que el término “sustancialmente” que pretende definir la segunda cadena no corresponde a ninguna característica técnica de la invención ya que no permite establecer una secuencia precisa para dicha estructura.

Ahora bien, el documento D1 nos enseña una molécula de ácido ribonucleico de interferencia de cadena corta y doble hebra complementaria (siARN), que por definición comprende entre 20 a 30 nucleótidos², siendo dicha molécula de 21 nucleótidos denominada siRNA-HDexon 1 con la secuencia 5' GCCUUCGAGUCCCUCAAGUCC 3' (Pág. 4, Ej. 1 y Pág. 1, Fig. 1), dicha secuencia como es evidente en la Figura 1 del análisis de novedad, contiene 19 nucleótidos contiguos que son 100% idénticos a los nucleótidos 1 a 19 de la SEQ ID NO: 1 de la solicitud, así las cosas es evidente que la molécula divulgada en el documento D1 cumple los requisitos que pretenden caracterizar estructuralmente los ARNi de doble cadena reivindicados en la solicitud, ya que (i) es una molécula de ARN de doble hebra que (ii) tiene 19 nucleótidos (iii) completamente complementarios a la SEQ ID NO: 1 de la solicitud. Por lo anterior la solicitud carece de novedad frente a la modalidad divulgada en el ejemplo 1 del documento D1.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, 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.

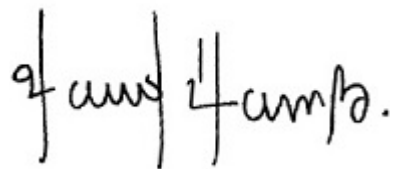


Oficio N° 13086 de 5 de diciembre de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0007335

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presenta un nuevo capítulo reivindicatorio deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única y la Dirección de Nuevas Creaciones seguirá el procedimiento descrito en el numeral 1.2.2.5.1.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



MARÍA JOSÉ LAMUS BECERRA
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 13086 de 5 de diciembre de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0007335

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2017/0007335		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/EP2015/081157		23 de diciembre de 2015							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
24 de diciembre de 2014				X					
Solicitante									
UNIQUE IP B.V.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 12
Palabras clave utilizadas	Double stranded RNA interference OR RNAi AND Huntington or HTT and mir155 OR mir451
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C12N 15/113, A61P 25/14, A61K 31/713

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
SIPI	NC2019/0003846	15/04/2019	-	-	A
ISA EPO USPTO	US2008015158	17/01/2008	1 a 5 y 8 a 12	(Pág. 4, Ej. 1 y Pág. 1, Fig. 1), (Pág. 9, Reiv. 10), (Pág. 9, Reiv. 13), (Pág. 3, Párr. [0028]) y (Pág. 3, Párr. [0029]).	X
	WO2008134646	06/11/2008	-	-	A
	WO2008150897	11/12/2008	-	-	
	WO2005105995	10/11/2005	-	-	
	WO2011133889	27/11/2011	-	-	
	Rodríguez E.	01/10/2005	-	-	
	Franich N.	01/05/2008	-	-	
	Jodi M.	01/04/2008	-	-	
	Boudreau R.	01/06/2009	-	-	
	Jodi M.	25/12/2011	-	-	
PatBase	US2010247543	24/02/2010	-	-	A
	US2012322991	20/10/2012	-	-	
	US2012021516	26/01/2012	-	-	
	WO13134403	12/09/2013	-	-	
	US2002114784	22/08/2008	-	-	
LENS	US 2004/0229837	11/11/2009	SEQ ID NO: 1, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, (13 y 14)	SEQ ID 1 100% y 89,5%	A
	US 7220729	21/05/2007		SEQ ID 1 100%	

Oficio N° 13086 de 5 de diciembre de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0007335

(¹) Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. <i>Nombre de la revista</i>. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.	Rodriguez-Lebron, Denovan-Wright E, Nash E M, Lewin K, Mandel A S, R J (2005) Intrastriatal rAAV-mediated delivery of anti-huntingtin shRNAs induces partial reversal of disease progression in R6/1 Huntington's disease transgenic mice MOLECULAR THERAPY, Vol: 12, Nr: 4, Page(s): 618 - 633
	Nicholas R Franich, Helen L Fitzsimons, Dahna M Fong, Matthias Klugmann, Matthew J During, Deborah Young (2008) AAV Vector-mediated RNAi of Mutant Huntingtin Expression Is Neuroprotective in a Novel Genetic Rat Model of Huntington's Disease. Molecular Therapy, 0501 No longer published by Elsevier, Vol: 16, Nr: 5, Page(s): 947 - 956
	Ryan L Boudreau, Jodi L McBride, Inês Martins, Shihao Shen, Yi Xing, Barrie J Carter, Beverly L Davidson (2009) Nonallele-specific Silencing of Mutant and Wild-type Huntingtin Demonstrates Therapeutic Efficacy in Huntington's Disease Mice, Molecular Therapy, 20090601 No longer published by Elsevier, Vol: 17, Nr: 6, Page(s): 1053 – 1063.
	Jodi L McBride, Mark R Pitzer, Ryan L Boudreau, Brett Dufour, Theodore Hobbs, Sergio R Ojeda, Beverly L Davidson Preclinical Safety of RNAi-Mediated HTT Suppression in the Rhesus Macaque as a Potential Therapy for Huntington's Disease (2011) Molecular Therapy, 1225 No longer published by Elsevier Source info:Vol: 19, Nr: 12, Page(s): 2152 – 2162.
(²) Categorías de documentos citados	
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada. “T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.	
Fecha del reporte de búsqueda: 08/11/2019	
Examinador: PAULA ANDREA MORENO GONZALEZ	