

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2211 de 12 de febrero de 2020

Ref. Expediente N° 14109690

Señor(a)
ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“AGENTES DE IARN DE DOBLE HEBRA DIRIGIDOS CONTRA TRANSTIRETINA (TTR) Y COMPOSICIONES QUE LOS COMPRENDEN”**

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2012/065691.

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 16 de noviembre de 2012.

PRIORIDADES: US 61/561.710 18 de noviembre de 2011.

US 61/615.618 26 de marzo de 2012.

US 61/680.098 06 de agosto de 2012.

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 20 de junio de 2016, bajo el número 14-109690-00010-0000, 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 25 del radicado N° 14-109690-00010-0000 del 20 de junio de 2016.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar tratamientos efectivos para enfermedades asociadas con la transtiretina (TTR).

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona agentes de iARN de doble hebra, donde las secuencias sentido y antisentido de fórmula (III) que se dirigen a las posiciones 502 a 526 del gen de transtiretina (TTR).

3. De la solicitud de patente

3.1. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

La reivindicación 1 no es concisa, porque las referencias a “secuencia de nucleótidos de 2 – 10 nucleótidos modificados”, “secuencia de nucleótidos de 0 – 7 nucleótidos modificados”, “un nucleótido saliente”, “un motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos” no se consideran adecuadas para definir el oligonucleótido, dado que de la manera que lo define el solicitante, se incluye una cantidad indefinida de nucleótidos posibles que no se encuentran comprendidos dentro de la solicitud,



Oficio N° 2211 de 12 de febrero de 2020

Ref. Expediente N° 14109690

excediendo el espectro de lo prefijado dentro del oligonucleótido de la fórmula (III), de tal manera que se incrementa la complejidad de la solicitud y como consecuencia, no es posible determinar el verdadero alcance de lo que se desea proteger. Por lo tanto, se sugiere realizar una generalización razonable del objeto de la solicitud, definiendo de manera más precisa los nucleótidos que componen las hebras sentido y antisentido de la fórmula (III), mencionando los nucleótidos o conjuntos de nucleótidos que pertenecen a los sustituyentes Na, Na', Nb, Nb', np', YYY, ZZZ, Y'Y'Y', de acuerdo a lo sustentado en la Descripción.

La reivindicación 2 no es clara, porque la referencia a “donde el motivo YYY se encuentra en o cerca de...” es imprecisa y no permite diferenciar la solicitud con respecto al estado de la técnica. Se sugiere que se mencione la posición o posibles posiciones en las que se puede encontrar dicho motivo.

La reivindicación 15 no es clara, porque se reclama “una célula aislada”, lo cual hace referencia a materia tal y como se encuentra en la naturaleza. Por lo tanto, se sugiere cambiar dicha expresión por “línea celular” o “cultivo celular”.

Adicionalmente, en el capítulo reivindicatorio existe un problema de claridad que puede causar confusión, porque el solicitante menciona “REIVINDICACIÓN 22 ELIMINADA”, y posteriormente aparece una reivindicación 22. Se sugiere eliminar el enunciado que advierte sobre la eliminación de dicha reivindicación.

La reivindicación 22 no es clara, porque esta reclama “un kit que comprenden el agente iARN...”, lo cual corresponde a una caracterización errónea del objeto de la solicitud. Se sugiere reclamar de manera correcta el kit (entendiéndose que un kit de partes está compuesto por dos o más composiciones), teniendo en cuenta lo que está sustentado en la Descripción.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 18 de noviembre de 2011, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D2	WO2009/073809	Carbohydrate conjugates as delivery agents for oligonucleotides	11 de junio de 2009
D3	US2010120893	Compositions and methods for inhibiting expression of transthyretin	13 de mayo de 2010
D4	WO2009/142822	2 – F Modified RNA interference agents	26 de noviembre de 2009

El documento D2¹ divulga conjugados de carbohidrato para la entrega de agentes terapéuticos. En particular se proporcionan conjugados de ácido ribonucleico de interferencia (iARN) con carbohidratos útiles para la entrega de dichos iARNs (Pág. 1).

El documento D3² divulga un oligonucleótido de RNA de doble hebra (dsRNA) que se une a transtiretina (Resumen).

1<https://patents.google.com/patent/WO2009073809A3/en?q=WO2009073809>

2<https://patents.google.com/patent/WO2009142822A2/en?q=WO2009%2f142822>

Oficio N° 2211 de 12 de febrero de 2020

Ref. Expediente N° 14109690

El documento D4³ divulga la obtención de iRNA que comprende nucleótidos sustituidos 2'-F como agentes que inhiben la expresión de un gen (Resumen).

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

5.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “Un agente de iARN de doble hebra que comprende una hebra sentido complementaria a una hebra antisentido, en donde (...)” (Radicado N° 14-109690-00010-0000 del 20 de junio de 2016).

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

Características esenciales	D3	D4
Un agente iRNA de doble hebra	Un agente iRNA de doble hebra (Pág. 7 – 10, párr. [0080] – [0102]; pág. 45, tabla 4)	Un agente iRNA de doble hebra (Pág. 216 – 219, tabla 5 y 7)
Comprende una hebra sentido y una hebra antisentido complementaria a los nucleótidos 502 a 526 de transtiretina de SEQ ID N° 1, donde las hebras son de la Fórmula (III) Sentido: 5' np -Na -(X X X)i-Nb -Y Y Y -Nb -(Z Z Z)j -Na - nq 3' Antisentido: 3' np'-Na'-(X'X'X')k-Nb'-Y'Y'Y'-Nb'-(Z'Z'Z')l-Na'- nq' 5' Donde: j y p'=1; i, k, l, p, q y q'= 0; Na y Na' son secuencias de nucleótidos de 2 – 10 nucleótidos modificados; Nb y Nb' son secuencias de nucleótidos de 0 – 7 nucleótidos modificados; np' es un nucleótido saliente; YYY, ZZZ, Y'Y'Y' son un motivo de tres modificaciones idénticas; donde Y son modificaciones 2'-fluoro, Z y Y' son modificaciones 2'-OCH ₃	Comprende la hebra sentido de la SEC ID N° 999 (A-32335) que se une desde la posición 508 del gen de transtiretina; y comprende la hebra antisentido de SEQ ID N° 1000 (A-32336) que se une desde la posición 526 del gen de transtiretina s A-32335 508 GGGAuuucAuGuAAccAAGdTdT 999 as A-32336 526 CUUGGUuAcAUGAAAUCCdTdT 1000 Comprende la hebra sentido de la SEC ID N° 1001 (A-32337) que se une desde la posición 509 del gen de transtiretina; y comprende la hebra antisentido de SEQ ID N° 1002 (A-32338) que se une desde la posición 527 del gen de transtiretina s A-32337 509 GGAuuucAuGuAAccAAGdTdT 1001 as A-32338 527 UCUUGGUuAcAUGAAAUCCdTdT 1002	Comprende hebras sentido y antisentido que se unen a diferentes genes, o que son mRNA miméticos
Comprende un ligando de GalNAc	Comprende un ligando lipiloide (Párr [0102])	Comprende un ligando de GalNAc (Pág. 218, ln. 1 – 6; pág. 219, ln. 22 – 29)

El documento D3 es considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, porque este documento divulga diferentes agentes de iRNA de doble hebra como inhibidores del gen de transtiretina, donde se divulga los oligonucleótidos sentido A-32335 (SEQ ID N° 999) y A-32337 (SEQ ID N° 1001) que se unen al gen de transtiretina en las posiciones 508 y 509 respectivamente, así como sus respectivos oligonucleótidos antisentido A-32336 (SEQ ID N° 1000) y A-32338 (SEQ ID N° 1002) que se unen al gen de transtiretina en las posiciones 526 y 527 respectivamente. Además, el documento D3 divulga que estos oligonucleótidos presentan modificaciones

³<https://patents.google.com/patent/US20100120893A1/en?q=US2010120893>.

Oficio N° 2211 de 12 de febrero de 2020

Ref. Expediente N° 14109690

tales como 2'-F, 2'-OMe, entre otras modificaciones. Además, estos agentes se pueden conjugar (Pág. 7 – 10, párr. [0080] – [0102]; pág. 45, tabla 4).

La diferencia entre los agentes de iRNA de doble hebra reclamados en la solicitud con respecto a los agentes de iRNA de doble hebra divulgados en el documento D3, consisten en que los agentes de iRNA de la solicitud se conjugan con GalNAc.

No existe efecto técnico asociado a esta diferencia, porque en el documento D3 se menciona que los oligonucleótidos de iRNA de doble hebra inhiben el mRNA de transtiretina hepático sobre el 90% (Pág. 65, párr. [0387]), mientras que los oligonucleótidos de iRNA reclamados en la solicitud, inhiben entre 50% y 70% de la expresión para obtener transtiretina.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que se pretende resolver es el siguiente: Cómo modificar los oligonucleótidos de iRNA divulgados en el documento D3, para obtener compuestos oligonucleótidos de iRNA de doble hebra que sean alternativos y que se unan a transtiretina.

Sin embargo, el documento D4 divulga compuestos oligonucleótidos de iRNA de doble hebra, los cuales se unen a diferentes genes o que son mRNA miméticos y presentan modificaciones tipo 2'-deoxi, 2'fluoro, donde adicionalmente, estos oligonucleótidos se pueden conjugar con GalNAc (Pág. 216 – 219, tabla 5 y 7; pág. 218, ln. 1 – 6; pág. 219, ln. 22 – 29).

Por lo tanto, una persona normalmente versada en la materia estaría motivada a modificar los oligonucleótidos iARN de doble hebra que se divulgan en el documento D3, incluyendo un conjugado de GalNAc como lo sugiere el documento D4, para obtener de manera obvia el objeto reclamado en la reivindicación 1.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 4, 6 y 9 a 22 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al agente iARN de doble hebra de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

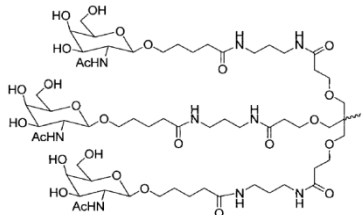
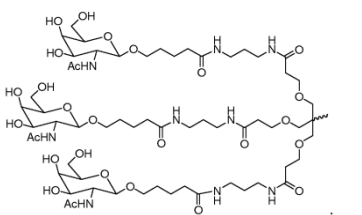
La reivindicación 5 consiste en: “El agente de iARN de la reivindicación 1, en donde el ligando es...” (Radicado N° 14-109690-00010-0000 del 20 de junio de 2016).

Tabla 2. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D3	D2
Un agente iRNA de doble hebra	Un agente iRNA de doble hebra (Pág. 7 – 10, párr. [0080] – [0102]; pág. 45, tabla 4)	Un agente de iARN (Pág. 212, reiv. 2 y 3; pág. 214, reiv. 5; pág. 217, reiv. 12)
Comprende una hebra sentido y una hebra antisentido complementaria a los nucleótidos 502 a 526 de transtiretina de SEQ ID N° 1, donde las hebras son de la Fórmula (III) Sentido: 5' np -Na -(X X X)i-Nb -Y Y Y -Nb -(Z Z Z)j -Na - nq 3' Antisentido: 3' np'-Na'-(X'X'X')k-Nb'-Y'Y'Y'-Nb'-(Z'Z'Z')l-Na'- nq' 5'	Comprende la hebra sentido de la SEC ID N° 999 (A-32335) que se une desde la posición 508 del gen de transtiretina; y comprende la hebra antisentido de SEQ ID N° 1000 (A-32336) que se une desde la posición 526 del gen de transtiretina s A-32335 508 GGGAuuucAuGuAAccAAgdTdT 999 as A-32336 526 CUUGGuuAcAuGAAAUCCcDdTdT 1000	Comprende un iARN de doble hebra, derivado de la fórmula (I) Los iARN pueden presentar una

Oficio N° 2211 de 12 de febrero de 2020

Ref. Expediente N° 14109690

Donde: j y p´=1; i, k, l, p, q y q´= 0; Na y Na´ son secuencias de nucleótidos de 2 – 10 nucleótidos modificados; Nb y Nb´ son secuencias de nucleótidos de 0 – 7 nucleótidos modificados; np´ es un nucleótido saliente; YYY, ZZZ, Y´Y´Y´ son un motivo de tres modificaciones idénticas; donde Y son modificaciones 2´-fluoro, Z y Y´ son modificaciones 2´-OCH₃	Comprende la hebra sentido de la SEC ID N° 1001 (A-32337) que se une desde la posición 509 del gen de transtiretina; y comprende la hebra antisentido de SEQ ID N° 1002 (A-32338) que se une desde la posición 527 del gen de transtiretina s A-32337 509 GGAuucAuGuAAccAAGAdTdT 1001 as A-32338 527 UCUUGGuAcAUGAAAUCCdTdT 1002	variedad de modificaciones sobre los nucleósidos, incluyendo análogos de grupos fosforilo tales como fosforotioato (Pág. 62)
Comprende un ligando de GalNAc 	Comprende un ligando lipiloide (Párr [0102])	R es un ligando de GalNAc trivalente 

El documento D3 es considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, porque este documento divulga diferentes agentes de iRNA de doble hebra como inhibidores del gen de transtiretina, donde se divulga los oligonucleótidos sentido A-32335 (SEQ ID N° 999) y A-32337 (SEQ ID N° 1001) que se unen al gen de transtiretina en las posiciones 508 y 509 respectivamente, así como sus respectivos oligonucleótidos antisentido A-32336 (SEQ ID N° 1000) y A-32338 (SEQ ID N° 1002) que se unen al gen de transtiretina en las posiciones 526 y 527 respectivamente. Además, el documento D3 divulga que estos oligonucleótidos presentan modificaciones tales como 2´-F, 2´-OMe, entre otras modificaciones. Además, estos agentes se pueden conjugar (Pág. 7 – 10, párr. [0080] – [0102]; pág. 45, tabla 4).

La diferencia entre los agentes de iRNA de doble hebra reclamados en la solicitud con respecto a los agentes de iRNA de doble hebra divulgados en el documento D3, consisten en que los agentes de iRNA de la solicitud se conjugan con GalNAc.

No existe efecto técnico asociado a esta diferencia, porque en el documento D3 se menciona que los oligonucleótidos de iRNA de doble hebra inhiben el mRNA de transtiretina hepático sobre el 90% (Pág. 65, párr. [0387]), mientras que los oligonucleótidos de iRNA reclamados en la solicitud, inhiben entre 50% y 70% de la expresión para obtener transtiretina.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que se pretende resolver es el siguiente: Cómo modificar los oligonucleótidos de iRNA divulgados en el documento D3, para obtener compuestos oligonucleótidos de iRNA de doble hebra que sean alternativos y que se unan a transtiretina.

Sin embargo, el documento D2 menciona la conjugación de iARNs con uno a tres ligandos derivados de GalNAc (Pág. 6), ligados al extremo 3´ de la hebra sentido de un iARN de doble hebra (Párg. 52). El documento D2 sugiere la aplicación de este tipo de conjugados en la modulación del gen de TTR (Pág. 159).

Oficio N° 2211 de 12 de febrero de 2020

Ref. Expediente N° 14109690

Por lo tanto, una persona normalmente versada en la materia estaría motivada a modificar los oligonucleótidos iARN de doble hebra que se divulgan en el documento D3, incluyendo un ligando GluNAc trivalente que se une a secuencia de RNA como lo sugiere el documento D2, para obtener de manera obvia el objeto de la reivindicación 5.

Las reivindicaciones dependientes 7 y 8 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al agente iARN de doble hebra de la reivindicación 5, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

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

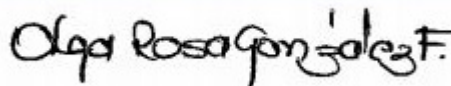
Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D2	WO2009/073809	5, 7 y 8	Nivel Inventivo
D3	US2010120893	1 a 22	Nivel Inventivo
D4	WO2009/142822	1 a 4, 6 y 9 a 22	Nivel Inventivo

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.

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.



OLGA ROSA GONZÁLEZ FONSECA
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES (E)

Oficio N° 2211 de 12 de febrero de 2020

Ref. Expediente N° 14109690

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
14109690		1°		2°		3°		Revoca	X
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2012/065691		16 de noviembre de 2012							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
18 de noviembre de 2011				X					
Solicitante									
ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC.									
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 – 25					
Palabras clave utilizadas				Double stranded RNA and interference RNA or iRNA and transtiretin or TTR and conjugate and linker and GalNAc					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP: C07H 21/00, C12N 15/113, A61K 31/7088					
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⁾		
EPO	WO2009073809	11/06/2009	5, 7 y 8	Pág. 212, reiv. 2 y 3; pág. 214, reiv. 5; pág. 217, reiv. 12			Y		
	US2010120893	13/05/2010	1 – 22	Pág. 7 – 10, párr. [0080] – [0102]; pág. 45, tabla 4			Y		
	WO2009142822	26/11/2009	1 - 4, 6, 9 - 22	Pág. 216 – 219, tabla 5 y 7			Y		
	WO2011056883	12/05/2011	-	-			A		
	WO2011123468	06/10/2011	-	-			A		
Patbase	WO2010048228	29/04/2010	-	-			A		
	WO2010042877	15/04/2010	-	-			A		
	US2009082300	26/03/2009	-	-			A		
	WO2012177906	27/12/2012	-	-			A, P		
(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: 11 de febrero de 2020									
Examinador: DAYRON ALEXANDER RAMÍREZ REYES									

