

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° **5205** de **20 de abril de 2020**

Ref. Expediente N° NC2018/0003678

Señor(a)
ARROWHEAD PHARMACEUTICALS INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA INHIBIR LA EXPRESIÓN GÉNICA DE LPA”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2016/054729

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 30 de septiembre de 2016.

PRIORIDADES: US 62/235,816 de 01 de octubre de 2015

US 62/346,304 de 06 de junio de 2016

US 62/383,221 de 02 de septiembre de 2016

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 06 de junio de 2019, bajo el número NC2019/0005937, 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 26 del radicado N° NC2019/0005937 del 06 de junio de 2019.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de agentes terapéuticos y tratamientos relacionados con estas y otras enfermedades relacionadas con el gen de Apolipoproteína A (LPA).

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona agentes de interferencia de ARN LPA (ARNi) que comprende una cadena sentido y una cadena antisentido para inhibir de forma selectiva y eficaz la expresión del gen de Apolipoproteína A (LPA).

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° 5205 de 20 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0003678

El solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2018/0003678 el 5 de abril de 2018, tituló la invención como: “COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA INHIBIR LA EXPRESIÓN GÉNICA DE LPA”. Este título no se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el título siguiente: “AGENTES DE INTERFERENCIA DE ARN PARA INHIBIR LA EXPRESIÓN DE APOLIPOPROTEÍNA A (LPA)”.

3.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- La reivindicación 1 no es clara, porque reclama un agente de interferencia de ARN LPA que comprende una cadena sentido y una cadena antisentido. Sin embargo, el solicitante solamente describe mediante su SEQ ID las secuencias de las cadenas antisentido y no las secuencias de las cadenas sentido. Por lo tanto, se le sugiere al solicitante incluir las SEQ ID de las cadenas sentido.
- La reivindicación 1 no es clara, porque reclama secuencias de interferencia de ARN. No obstante, las SEQ ID NOs: 1242 y 1248 corresponden a cadenas de ADN. Se recomienda eliminar estas secuencias o aclarar el porque fueron incluidas en esta reivindicación.
- Las reivindicaciones 5, 6 y 7 no son claras, porque utiliza el término “excedente” para reclamara unas secuencias terminadoras. Sin embargo, este término no se considera del campo técnico y se sugiere reemplazarlo por el termino terminador.
- La reivindicación 9 no es clara, porque utiliza el término “extremo desparejo” el cual no corresponde a un término del campo técnico y que no permite definir la característica reclamada. Se recomienda eliminar este término o corregirlo.
- Las reivindicaciones 23 y 24 no son claras, porque reclaman secuencias sentido y antisentido dependientes de las reivindicaciones anteriores 1-21, las cuales a su vez reclamaban secuencias distintas y no es clara la conexión entre las mismas. Se sugiere redactar estas reivindicaciones como reivindicaciones independientes o incluir características que permitan correlacionar la dependencia mencionada.

4. Unidad de invención (Art. 25 Decisión 486)

La solicitud carece de unidad de invención, debido a que reclama más de un grupo inventivo sin la presencia de características o elementos técnicos nuevos e inventivos que son comunes a todas las invenciones, lo anterior, teniendo en cuenta que el concepto común es un agente de interferencia de ARN dirigido hacia Apolipoproteína A (LPA), y se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en el documento Merki E. et al. *Journal of the American College of Cardiology* (Pág. 1611, resumen, pág. 1612, col. izq. párr. 4, col. der. párr. 1, pág. 1611, col. izq. párr. 1, col. der. párr. 1).

Por lo tanto, esta invención presenta diferentes conceptos técnicos inventivos así:

Grupo inventivo 1: Agente de interferencia de ARN LPA que comprende una cadena sentido y una cadena antisentido, en donde dicha cadena antisentido comprende la secuencia de nucleótidos de cualquiera de las secuencias SEQ ID NO:1280, SEQ ID NO:1281, SEQ ID NO:1282, SEQ ID NO:1283, SEQ ID NO:1246, SEQ ID NO:1242, SEQ ID NO:1244, SEQ ID NO:1248, SEQ ID NO:1250, SEQ ID NO:1252 o SEQ ID NO:1254 (reivindicaciones 1 (totalmente), 2-21, 25, 26 (parcialmente) y 22 (totalmente)).

Grupo inventivo 2: Agente de interferencia de ARN LPA que comprende una cadena sentido y una cadena antisentido, en donde dicha cadena antisentido comprende la

Oficio N° 5205 de 20 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0003678

secuencia de nucleótidos de cualquiera de las secuencias SEQ ID NO:156, SEQ ID NO:164, SEQ ID NO:188 o SEQ ID NO:164 y en donde la cadena sentido comprende la secuencia de nucleótidos de cualquiera de las secuencias SEQ ID NO:310, SEQ ID NO:357, SEQ ID NO:384 o SEQ ID NO:376 (reivindicaciones 2-21, 25, 26 (parcialmente) y 23 (totalmente)).

Grupo inventivo 3: Agente de interferencia de ARN LPA que comprende una cadena sentido y una cadena antisentido, en donde dicha cadena antisentido comprende la secuencia de nucleótidos de cualquiera de las secuencias SEQ ID NO:790, SEQ ID NO:637, SEQ ID NO:709, SEQ ID NO:787 o SEQ ID NO:788 y en donde la cadena sentido comprende la secuencia de nucleótidos de cualquiera de las secuencias SEQ ID NO:1189, SEQ ID NO:1132, SEQ ID NO:1135, SEQ ID NO:1191 o SEQ ID NO:1189 (reivindicaciones 2-21, 25, 26 (parcialmente) y 24 (totalmente)).

Se sugiere restringir la materia a patentar en un solo concepto común inventivo especificando el avance tecnológico sobre el estado de la técnica. Esto se logra, entre otras formas, definiendo las características esenciales de la invención y mostrando las otras características particulares como dependientes, pero sin perjuicio de la concisión de las nuevas reivindicaciones tanto independientes como dependientes.

El solicitante también puede solicitar una o más divisionales de acuerdo con los grupos inventivos, esto claro, sin ampliar el objeto inicial de la invención.

En caso de seleccionar un grupo inventivo diferente al estudiado por esta Oficina, se le aclara al solicitante que debe realizar el pago del examen de patentabilidad, siempre y cuando, no se exceda el número máximo de estudios permitidos y/o el plazo máximo establecido para solicitarlos.

Por consiguiente, la búsqueda del estado de la técnica y el examen de patentabilidad serán realizados para el grupo inventivo 1.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 01 de octubre de 2015 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
D1	Merki E. et al. <i>Journal of the American College of Cardiology</i>	“Antisense Oligonucleotide Lowers Plasma Levels of Apolipoprotein (a) and Lipoprotein (a) in Transgenic Mice”	12 de abril de 2011
D2	US9023820	“Compositions and methods for silencing apolipoprotein C-III expression”	05 de mayo de 2015

El documento D1¹ divulga oligonucleótidos antisentido (ASO) dirigidos hacia la apolipoproteína (a), la cual está involucrada en la expresión de la lipoproteína (a) (Pág. 1612, col. izq. párr. 4, col. der. párr. 1, pág. 1611, col. izq. párr. 1, col. der. párr.1).

Oficio N° 5205 de 20 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0003678

El documento D2² divulga RNA de interferencia dirigido hacia la expresión del gen APOC3 (apolipoproteína C-III), el cual comprende una hebra sentido y una hebra complementaria antisentido (Col. 3, lins. 24-35), este documento también divulga las secuencias de las hebras sentido y antisentido que comprenden secuencias 2'OMe modificadas (Tablas. 1-6).

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

6.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: *“Un agente de interferencia de ARN LPA (ARNi) que comprende una cadena sentido y una cadena antisentido, en donde dicha cadena antisentido comprende la secuencia de nucleótidos de cualquiera de las secuencias SEQ ID NO:1280, SEQ ID NO:1281, SEQ ID NO:1282, SEQ ID NO:1283, SEQ ID NO:1246, SEQ ID NO:1242, SEQ ID NO:1244, SEQ ID NO:1248, SEQ ID NO:1250, SEQ ID NO:1252 o SEQ ID NO:1254, y en donde la cadena sentido comprende una secuencia que es complementaria a la secuencia antisentido”* (Radicado N° NC2019/0005937 del 06 de junio de 2019).

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

Características esenciales	D1	D2
Un agente de interferencia de ARN LPA (ARNi) que comprende	oligonucleótidos antisentido (ASO) dirigidos hacia la apolipoproteína (a) (Pág. 1612, párr. 4)	RNA de interferencia dirigido hacia la expresión del gen APOC3 (Col. 3, lins. 24-35)
una cadena sentido y una cadena antisentido	Oligonucleótidos antisentido (Pág. 1612, párr. 4)	el cual comprende una hebra sentido y una hebra complementaria antisentido (Col. 3, lins. 24-35)
en donde dicha cadena antisentido comprende la secuencia de nucleótidos de cualquiera de las secuencias SEQ ID NO:1280, SEQ ID NO:1281, SEQ ID NO:1282, SEQ ID NO:1283, SEQ ID NO:1246, SEQ ID NO:1242, SEQ ID NO:1244, SEQ ID NO:1248, SEQ ID NO:1250, SEQ ID NO:1252 o SEQ ID NO:1254,	En donde dicha secuencia corresponde a 144367 (Pág. 1612, párr. 4)	En donde dicha cadena antisentido comprende la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NOs: 3 a 58. (Col. 665, reiv. 1, tabla. 1)
y en donde la cadena sentido comprende una secuencia que es complementaria a la secuencia antisentido	No menciona	la hebra sentido y la hebra antisentido son complementarias (Col. 18, lins. 15-17)

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga oligonucleótidos antisentido (ASO) dirigidos hacia la apolipoproteína (a), la cual está involucrada en la expresión de la lipoproteína (a) (Pág. 1612, col. izq. párr. 4, col. der. párr. 1, pág. 1611, col. izq. párr. 1, col. der. párr.1), como agentes terapéuticos para tratar desordenes en donde la sobreexpresión de esta proteína esta asociada con el desarrollo de enfermedades (Pág. 1612, col. izq. párr. 3). Este documento también divulga la reducción de los niveles de mRNA de apo(a) en un 52% (Pág. 1613, col. der. párr. 2, fig. 1), reducción en el colesterol total en ratones tratados con ASO (Pág. 1614, col. izq. párrs. 1-2, tabla. 2), además del porcentaje de cambio de lo niveles de Lp(a) en ratones, en donde se evidencio reducción en un 24.8% (Pág. 1614, col. izq. párr. 3, fig. 2).

²Merki E. et al. (2011). Antisense Oligonucleotide Lowers Plasma Levels of Apolipoprotein (a) and Lipoprotein (a) in Transgenic Mice. JACC. Vol. 57, No. 15:1611-1621. Recuperado de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109711003652?via%3Dihub>.

Oficio N° 5205 de 20 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0003678

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el agente de interferencia divulgado en el documento D1 consiste en las secuencias siRNA.

No se le atribuye un efecto técnico asociado al incluir secuencias siRNA dirigidas hacia el gen LPA, porque en la reivindicación independiente no se describen las secuencias de las hebras sentido y por tal razón no es posible determinar el ID Duplex y por ende su efecto.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el agente de interferencia conocido en el documento D1 con el fin de obtener un agente de interferencia alternativo?

Sin embargo, el incluir secuencias siRNA para obtener el agente de interferencia, ya está divulgado en el documento D2 que se refiere a siRNA dirigido hacia la expresión del gen APOC3 (apolipoproteína C-III), el cual comprende una hebra sentido y una hebra complementaria antisentido (Col. 3, lins. 24-35).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir secuencias siRNA como las divulgadas para el gen APOC3 del documento D2 en el agente de interferencia divulgado en el documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D2 menciona siRNA que comprende una región de doble cadena de 15 a 60 nucleótidos de longitud (Col. 3, lins. 25-28), terminales en la región 3' de 1 a 4 2'-deoxiribonucleótidos y/o uridinas no modificadas, y/o una combinación de ambas (Col. 45, lins. 21-26), los siRNA también pueden incluir modificaciones químicas unidas mediante un conjugado enlazado en la región 3' y 5' via uniones covalentes, algunos ejemplos de moléculas incluyen esteroides como el colesterol, polietilenglicol (PEG), albumina de suero humano (HSA), ácidos grasos, carotenoides, azúcares como galactosa, galactosamina, glucosa, manosa, fructosa, etc, fosfolípidos, ligandos de receptores celulares capaces de mediar la recepción celular y combinaciones de estos (Col. 45, lins. 45-64), los siRNA descritos en este documento tienen extremos 3' protuberantes de uno, dos, tres, cuatro o más nucleótidos en uno o ambos lados de la región de doble cadena o puede tener extremos romos (Col. 49, lins. 56-60), las nucleótidos uridina y/o guanosina son modificados con nucleótidos 2'OMe (Col. 3, lins. 47-57). Este invención también provee una composición farmacéutica que comprende una mezcla de RNA de interferencia (Col. 4, lins. 35-39).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 22 y 25, 26 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al agente de interferencia de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

7. 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	US9023820	1 a 22 y 25, 26	Nivel Inventivo
D2	Merki E. et al. <i>Journal of the American College of Cardiology</i>	1 a 22 y 25, 26	Nivel inventivo



Oficio N° **5205** de **20 de abril de 2020**

Ref. Expediente N° NC2018/0003678

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.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 5205 de 20 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0003678

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2018/0003678		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2016/054729		30/09/2016							
Fecha de determinación estado de la técnica				Prioridad		Presentación			
01/10/2015				X					
Solicitante									
ARROWHEAD PHARMACEUTICALS INC.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)	2-21, 25, 26 (parcialmente), 23 y 24 (totalmente)		

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 26
Palabras clave utilizadas	Lipoprotein Lp(a), RNAi, phosphorothioate internucleoside linkages, Chol-TEG Lipoproteína Lp(a), RNAi, enlaces internucleósidos fosforotioato, Chol-TEG
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C12N 15/113

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	15237686 16108382 16113531	06/10/2015 28/04/2016 03/05/2016	- - -	- - -	A P P
Patbase	US2009/0131360 WO2014/205451 US2014/0045922 WO2014/182661	21/05/2009 24/12/2014 13/02/2014 13/11/2014	- - - -	- - - -	A A A A
Espacenet	Merki E. et al. <i>Journal of the American College of Cardiology</i>	12/04/2011	1 a 22 y 25, 26	(Pág. 1612, col. izq. párr. 4, col. der. párr. 1, pág. 1611, col. izq. párr. 1, col. der. párr.1), (Pág. 1612, col. izq. párr. 3), (Pág. 1613, col. der. párr. 2, fig. 1), (Pág. 1614, col. izq. párrs. 1-2, tabla. 2), (Pág. 1614, col. izq. párr. 3, fig. 2).	Y
Google patent	WO2011/104169 CN104411338 US9023820	01/09/2011 11/03/2015 05/05/2015	- - 1 a 22 y 25, 26	- - (Col. 3, lins. 24-35), (Col.3, lins. 5-14), (Tabla. 7), (Col. 124, lins. 40-54, fig. 1), (Col. 121, lins. 1-4, fig. 2), (Col. 125, lins. 5-10, fig. 3), (Col. 665, reiv. 1, tabla. 1), (Col. 3, lins. 25-28), (Col. 45, lins. 21-26), (Col. 45, lins. 45-64), (Col. 49, lins. 56-60), (Col. 3, lins. 47-57), (Col. 4, lins. 35-39).	A A Y
STNext	JP2011/155914 WO2011/229016	18/08/2011 10/03/2011	- -	- -	A A

(¹) Cita completa literatura no patente (LNP)

Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.

O

Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.

Merki E. et al. (2011). Antisense Oligonucleotide Lowers Plasma Levels of Apolipoprotein (a) and Lipoprotein (a) in Transgenic Mice. JACC. Vol. 57, No. 15:1611-1621.

(²) Categorías de documentos citados	
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	“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

Oficio N° 5205 de 20 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0003678

“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.	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: (06/04/2020)	
Examinador: Edilene Ramírez Vargas	