

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 507 de 13 de enero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0005992

Señor(a)
ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“COMPOSICIONES DE ARNI DE SERPINA1 Y SUS MÉTODOS DE USO”**

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2017/062701.

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 21 de noviembre de 2017.

PRIORIDADES: US 62/425,907 del 23 de noviembre de 2016.

US 62/549,099 del 23 de agosto de 2017.

US 62/548,589 del 22 de agosto de 2017.

US 62/561,514 del 21 de septiembre de 2017.

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 29 de noviembre de 2021, bajo el número NC2021/0016187, 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 32 del radicado N° NC2021/0016187 del 29 de noviembre de 2021.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de tratamientos efectivos para las enfermedades asociadas a la Serpina1, tal como una enfermedad hepática crónica, inflamación hepática, cirrosis, fibrosis hepática y/o carcinoma hepatocelular.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un agente de ARN de hebra doble, para inhibir la expresión de un gen de un inhibidor de serina peptidasa.

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

Oficio N° 507 de 13 de enero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0005992

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.

El solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2021/0016187 del 29 de noviembre de 2021, solicitó la modificación del título a: “COMPOSICIONES DE ARNi DE SERPINA1 Y SUS MÉTODOS DE USO”, la cual no se acepta porque contiene la expresión “MÉTODOS DE USO” que corresponde a materia no patentable por esta Oficina, por lo cual se sugiere el título siguiente: “COMPOSICIONES DE ARNi DE SERPINA1”.

3.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- La reivindicación 1 no es clara dado que, no define un agente de ARN de doble hebra en términos de sus características técnicas esenciales. En cambio, se define dicha molécula mencionando elementos estructurales muy generales tales como “(...) difieren en no más de 3 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos de la (...)”, “(...) dicha hebra antisentido comprende por lo menos una modificación térmicamente desestabilizante de la región de hebra doble localizada en la posición 4 a 8 del extremo 5' seleccionado del grupo que consiste en una modificación abásica, un desajuste con el nucleótido opuesto en la hebra opuesta, una modificación 2'-desoxi y una modificación de nucleótido acíclico (...)”, “(...) todos los nucleótidos de la hebra sentido comprenden una modificación de nucleótidos, en donde los nucleótidos en posiciones 7, 9, 10, y 11, o en posiciones 7, 10, y 11 del extremo 5' de la hebra sentido son nucleótidos modificados 2'-fluoro (...)”, “(...) comprende un ligando del ASGPR (...)” y “(...) la hebra sentido y la hebra antisentido son, de manera independiente, de 19 a 25 nucleótidos de longitud (...)”. En este punto se le aclara al solicitante que la definición actual del ARNhd abarca un sinnúmero de posibilidades estructurales, las cuales no han sido contempladas por el solicitante y resultan especulativas frente a su capacidad de inhibir la expresión de un gen de un inhibidor de serina peptidasa, clado A, miembro 1 (Serpina1). Se le recuerda al solicitante que la reivindicación independiente debe ser autosuficiente y comprender todas las características técnicas esenciales funcionales y estructurales completas del agente de ARN reclamado, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica. Por lo tanto, se le sugiere al solicitante describir el agente ARNhd en términos de la información contenida en la reivindicación 24 o especificar que la modificación desestabilizante se ubica en la posición 7 de la hebra antisentido, la modificación 2'-fluoro se ubica en las posiciones 2, 14, y 16 del extremo 5' de la hebra antisentido, la cual contiene cuatro enlaces internucleotídicos de fosforotioato o metilfosfonato localizados entre las posiciones de nucleótidos 1 y 2, entre las posiciones de nucleótido 2 y 3, entre las posiciones de nucleótido 21 y 22, y entre las posiciones de nucleótido 22 y 23 del extremo 5'; la hebra sentido contiene modificación 2'-fluoro en las posiciones 7, 9, 10 y 11 del extremo 5', dos enlaces internucleotídicos de fosforotioato o metilfosfonato y una modificación 2'-Ome en la posición 7 de la hebra antisentido y el ligando ASGPR de la reivindicación 17.
- La reivindicación 4 no es concisa, porque reclama un agente ARNhd en donde todos los nucleótidos de la hebra sentido y todos los nucleótidos de la hebra antisentido son nucleótidos modificados, información contenida en la reivindicación 1. Se recomienda eliminar esta reivindicación.
- Las reivindicaciones 1, 10 y 13 no son claras, porque contienen los errores tipográficos “dl”, “externo” y “nuclótido”. Se sugiere reemplazar por “del”, “extremo” y “nucleótido”.



Oficio N° 507 de 13 de enero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0005992

- La reivindicación 13 no es clara, porque contiene las siguientes afirmaciones “(...) todos los nucleótidos de la hebra antisentido comprenden una modificación de nucleótido seleccionada del grupo que consiste de una modificación térmica desestabilizante, una modificación 2'-fluoro (...)” y “(...) todos los nucleótidos de la hebra sentido comprenden una modificación de nucleótido seleccionada del grupo que consiste de una modificación 2'-fluoro (...)”, información que se contradice con las propiedades descritas en las reivindicaciones 1, 5 y 6. Se recomienda realizar las aclaraciones pertinentes.
- Las reivindicaciones 20, 23 y 24 no son concisas, porque reclaman materia previamente reclamada en las reivindicaciones 1, 22 y 21 respectivamente. Se sugiere eliminar o unificar estas reivindicaciones.
- La reivindicación 26 no es clara, porque menciona “la célula aislada en donde el agente de ARNhd de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23”, la cual se encuentra mal redactada, porque no indica correctamente la relación entre la célula y el agente ARNhd. Se recomienda corregir la redacción a “la célula aislada que comprende el agente de ARNhd de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23”.
- Las reivindicaciones 30 a 32 no son claras, porque reclaman una composición farmacéutica que contiene una solución amortiguadora dependiente de la reivindicación 27, la cual indica que la composición contiene una solución no amortiguadora. Por lo tanto, se contradicen en la información reivindicada. Se recomienda corregir la dependencia de las reivindicaciones.

3.3. Descripción (Art. 28 Decisión 486 literal (e))

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). En este sentido el capítulo descriptivo (Radicado N° NC2019/0005992 del 07 de junio de 2019) no presenta pruebas técnicas en donde se evidencien un agente de ARN de hebra doble en donde la hebra sentido comprende por lo menos 19 nucleótidos contiguos que difieren en no más de 3 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID N°: 5' –CUUCUUA AUGAUUGAACAAAA – 3' (SEQ ID NO: 417), y la hebra antisentido comprende por lo menos 19 nucleótidos contiguos que difieren en no más de 3 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos 5' –UUUUGUUC AUAUUAAGAAGAC – 3' (SEQ ID NO: 419), en donde sustancialmente todos los nucleótidos de la hebra antisentido comprenden una modificación de nucleótidos, en donde dicha hebra antisentido comprende por lo menos una modificación térmicamente desestabilizante de la región de hebra doble localizada en la posición 4 a 8 del extremo 5' seleccionado del grupo que consiste en una modificación abásica, un desajuste con el nucleótido opuesto en la hebra opuesta, una modificación 2'-desoxi y una modificación de nucleótido acíclico, en donde los nucleótidos en las posiciones 2, 6, 8, 9, 14, y 16, o en las posiciones 2, 6, 14 y 16, o en las posiciones 2, 14, y 16 del extremo 5' de la hebra antisentido son nucleótidos modificados 2'-fluoro, en donde sustancialmente todos los nucleótidos de la hebra sentido comprenden una modificación de nucleótidos, en donde los nucleótidos en posiciones 7, 9, 10, y 11, o en posiciones 7, 10, y 11 del extremo 5' de la hebra sentido son nucleótidos modificados 2'-fluoro, en donde dicha hebra sentido comprende un ligando del ASGPR y en donde cada una entre la hebra sentido y la hebra antisentido son, de manera independiente, de 19 a 25 nucleótidos de longitud. Al respecto, esta Oficina se permite aclarar que el capítulo descriptivo evidencia los ARNi AD-75994, AD-75995, AD-77404 y AD-77412 de SEQ ID NO: 36-37, 36-38, 36-39, 36-37 y 36-39, con



Oficio N° 507 de 13 de enero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0005992

un modificación de 2'-fluoro y GNA. En donde la hebra sentido comprende la secuencia de nucleótidos 5' – csusucuuAfaUfGfAfuugaacaaaa – 3' (SEQ ID N°: 33) y la hebra antisentido comprende la secuencia de nucleótidos 5' – usUfsuugu(Tgn)caaucaUfuAfagaagsasc – 3' (SEQ ID N°: 34) o que comprende una hebra sentido y una hebra antisentido que forman una región de hebra doble, en donde la hebra sentido comprende la secuencia de nucleótidos 5' - csusucuuAfaUfGfAfuugaacaaaaL96 – 3' (SEQ ID N°: 35) y la hebra antisentido comprende la secuencia de nucleótidos 5' – usUfsuugu(Tgn)caaucaUfuAfagaagsasc – 3' (SEQ ID N°: 34), en donde a, g, c y u son A, G, C y U 2'-O-metilo (2'-OMe), respectivamente; Af, Gf, Cf y Uf son A, G, C y U 2'-fluoro, respectivamente; s es un enlace fosforotioato; (Tgn) es un isómero S de ácido timidinaglicol nucleico (GNA); y L96 es N-[tris(GalNAc-alquil)-amidodecanoíl]-4-hidroxiprolinol.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 25 de noviembre de 2016 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	WO/2014/190137	“SERPINA1 iRNA COMPOSITIONS AND METHODS OF USE THEREOF”	27 de noviembre de 2014
D2	WO/2016/028649	“MODIFIED DOUBLE-STRANDED RNA AGENTS”	25 de febrero de 2016

El documento D1¹ divulga agentes de ARNi de doble hebra para inhibir la expresión de Serpina 1 en una célula, donde la hebra sentido es conjugado a un ligando (Pág. 2, Ins. 12-28, pág. 3, ln. 38, pág. 45, Ins. 4-14).

El documento D2² divulga la optimización de ARN de hebra doble mediante la introducción de modificaciones térmicamente desestabilizantes en la hebra antisentido (Pág. 62).

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

5.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “*Un agente de ARN de hebra doble (ARNhd) que inhibe la expresión de un gen de un inhibidor de serina peptidasa, clado a, miembro 1 (Serpina1), CARACTERIZADO PORQUE comprende una hebra sentido y una hebra antisentido que forman una región de hebra doble, (...)*” (Radicado N° NC2021/0016187 del 29 de noviembre de 2021).

¹<https://patents.google.com/patent/WO2014190137A1/en?q=WO+2014190137>.

²<https://patents.google.com/patent/WO2016028649A1/en?q=WO2016%2f028649>.



Oficio N° 507 de 13 de enero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0005992

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

Características esenciales	D1	D2
Un agente de ARN de hebra doble (ARNhd), que inhibe la expresión de serpina 1 caracterizado por:	Un agente de ARN de doble cadena para inhibir la expresión de Serpina 1 que comprende: (Pág. 138, reiv. 1)	Un agente de ARN de hebra doble (ARNhd), que inhibe la expresión de un gen que comprende: (Pág. 3, Ins. 1-4)
una hebra sentido comprende 19 nucleótidos contiguos que difieren en no más de 3 nucleótidos de la SEQ ID N°: 417 5'CUUCUUAUGAUUGAACAAAA 3'	la hebra sentido comprende 15 nucleótidos contiguos que difieren en no más de 3 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID N°: 417 5'CUUCUUAUGAUUGAACAAAA3' (Págs. 135-136, tabla. 9, ej. 7)	No menciona
la hebra antisentido comprende 19 nucleótidos contiguos que difieren en no más de 3 nucleótidos de la SEQ ID N°: 419 5'UUUUGUCAAUCAUUAAGAAG AC 3'	la hebra antisentido comprende 15 nucleótidos contiguos que difieren en no más de 3 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID N°: 419 5'UUUUGUCAAUCAUUAAGAAG C 3' (Págs. 135-136, tabla. 9, ej. 7)	No menciona
hebra antisentido comprende una modificación térmicamente desestabilizante en la posición 4 a 8 del extremo 5' seleccionado del grupo que consiste en una modificación abásica, un desajuste con el nucleótido opuesto en la hebra opuesta, una modificación 2'-desoxi y una modificación de nucleótido acíclico, los nucleótidos en las posiciones 2, 6, 8, 9, 14, y 16, o en las posiciones 2, 6, 14 y 16, o en las posiciones 2, 14, y 16 del extremo 5' de la hebra antisentido son nucleótidos modificados 2'-fluoro	No menciona	hebra antisentido comprende una modificación térmicamente desestabilizante en la posición 2 a 8 del extremo 5' seleccionado del grupo que consiste en una modificación abásica, un desajuste con el nucleótido opuesto en la hebra opuesta, una modificación 2'-desoxi y una modificación de nucleótido acíclico, (Pág. 3, Ins. 13-25) La hebra antisentido es modificada con nucleótidos acíclicos, 2'-fluoro (Pág. 169, reiv. 21)
en donde los nucleótidos en posiciones 7, 9, 10, y 11, o en posiciones 7, 10, y 11 del externo 5' de la hebra sentido son nucleótidos modificados 2'-fluoro,	la hebra sentido comprenden una modificación de nucleótidos, en donde los nucleótidos del extremo 5' de la hebra sentido son nucleótidos modificados 2'-fluoro (Pág. 6, Ins. 27-38, pág. 7, Ins. 1-7)	La hebra sentida es modificada con nucleótidos 2'-fluoro (Pág. 169, reiv. 21)
hebra sentido comprende un ligando del ASGPR y	La hebra sentido es conjugada al ligando ASPGR (Pág. 48, Ins. 1-3, ver figura 1)	La hebra sentido comprende un ligando ASGPR (Pág. 20, Ins. 8-12)
La longitud de la hebra sentido y antisentido son de entre 19 y 25 nucleótidos de longitud	Donde cada hebra es de 19 a 30 nucleótidos de longitud (Pág. 5, Ins. 1-2)	La longitud de la hebra sentido y antisentido son de entre 14 y 40 nucleótidos de longitud (Pág. 3, Ins. 1-4)

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, porque divulga agentes de ARNi de doble hebra para inhibir la expresión de Serpina 1 en una célula, donde la hebra sentido es conjugadoa a un ligando (Pág. 2, Ins. 12-28, pág. 3, In. 38, pág. 45, Ins. 4-14), este documento también divulga la síntesis de oligonucleótidos conjugados a GalNAc (Págs.120-128, ej. 1, tabla. 2), ensayos *in vitro* e *in vivo* para evaluar la eficacia de cada uno de los ARNi para inhibir la expresión de Serpina 1 en células Hep3b y en hepatocitos en mono (Págs. 129-131, ej. 2, tablas. 3 y 4), determinando que AD-58681-6PS fue el ARNi mas eficiente para reducir los niveles de proteína en ratones (Pág. 131, Ins. 6-9, fig.1, ej. 2, tabla. 5), la eficacia de los agentes de ARN de hebra doble en ratones transgénicos que expresan el alelo humano Z-AAT, indicando mayor efectividad con AD59054 en la reducción de los niveles de mRNA de hAAT (Pág. 132, ej. 3, Ins. 1-6, figs. 2A y 2B) y decrece la incidencia del desarrollo de un



Oficio N° 507 de 13 de enero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0005992

tumor (Págs. 132-133, ej. 5, tabla. 6) y la optimización de los ARNi conteniendo varias modificaciones químicas y un GalNAc trivalente (Págs. 134-136, ejs. 6 y 7, tablas. 8 y 9).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el agente de ARN de hebra doble (ARNhd) divulgado en el documento D1 consiste en la modificación térmicamente desestabilizante y las posiciones de las modificaciones 2'-fluoro en la cadena sentido y antisentido.

No se evidencia un efecto técnico asociado a estas diferencias, dado que la reivindicación independiente no define adecuadamente las características técnicas esenciales estructurales y funcionales del oligonucleótido sintético reclamado. Por consiguiente, no es posible asociar los datos de la descripción a la materia reclamada.

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

Sin embargo, el incluir la modificación térmicamente desestabilizante para obtener el agente de ARN de hebra doble (ARNhd), ya está divulgado en el documento D2 que se refiere a la optimización de ARN de hebra doble mediante la introducción de modificaciones térmicamente desestabilizantes en la hebra antisentido en la posición 2 a 8 del extremo 5' seleccionado del grupo que consiste en una modificación abásica, un desajuste con el nucleótido opuesto en la hebra opuesta, una modificación 2'-desoxi y una modificación de nucleótido acíclico (Pág. 3, Ins. 13-25). Mientras que las modificaciones 2'-fluoro en diferentes posiciones de los nucleótidos se divulgan en el documento D1 (Págs. 135-136, tabla. 9, ej. 7).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir modificaciones térmicamente desestabilizantes del documento D2 en el agente de ARN de hebra doble (ARNhd) del documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D1 menciona una modificación 2'-fluoro en los nucleótidos (Pág. 6, ln. 11), en donde el ligando conjugado al extremo 3' de la hebra sentido corresponde a GalNAc₃ (Pág. 47, Ins. 15-25) y el agente ARNi es conjugado al ligando mediante el siguiente esquema (Pág. 48, Ins. 1-3, ver figura 1), un vector, una célula y una composición farmacéutica que contiene el agente de ARNi elaborada en una solución no amortiguadora como agua o una solución amortiguadora como buffer acetato, buffer citrato prolamina, carbonato o fosfato o cualquier combinación de los mismos (Pág. 10, Ins. 36-37, pág. 11, Ins. 10-17). Mientras que, el documento D2 divulga modificaciones térmicamente desestabilizantes en las posiciones 2 a 8, las cuales son seleccionadas del grupo que consiste de nucleótidos abásicos o reemplazo del azúcar (Pág. 172, reiv. 46, ver figura 2), cuya función es incrementar la probabilidad del ARN duplex de disociarse o fundirse (Pág. 61, Ins. 26-29), cuya longitud es de 15 a 30, de 19 a 25 o 23 nucleótidos (Pág. 169, reivs. 27 a 29) y contiene las siguientes modificaciones en donde a, g, c y u son A, G, C y U 2'-O-metilo (2'-OMe), respectivamente; Af, Gf, Cf y Uf son A, G, C y U 2'-fluoro, respectivamente; s es un enlace fosforotioato; (Tgn) es un isómero S de ácido timidina-glicol nucleico (GNA); y L96 es N-[tris(GalNAc-alkyl)-amidodecanoil]-4-hidroxirolinol (Págs. 109-110, Ins. 9-17, tabla. 1).



Oficio N° 507 de 13 de enero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0005992

Figura 1. Esquema conjugación agente ARNi y ligando GalNAc

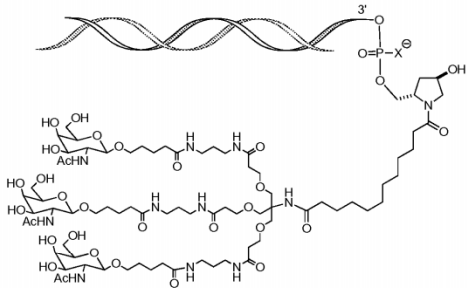
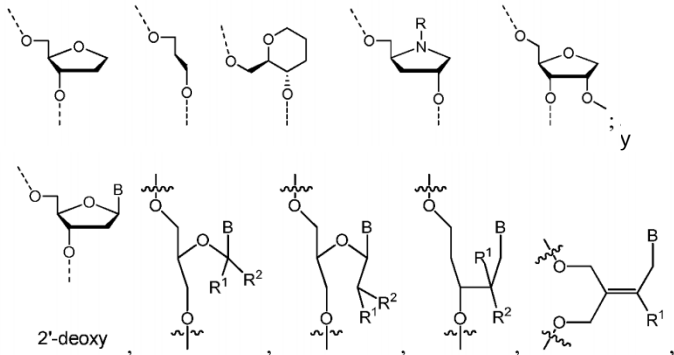


Figura 2. Esquema conjugación agente ARNi y ligando GalNAc



donde B es una nucleobase modificada o sin modificar

Las reivindicaciones 3 a 32 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al agente de ARN de hebra doble (ARNhd) de la reivindicación 1, 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
D1	WO/2014/190137	1 a 32	Nivel inventivo
D2	WO/2016/028649	1 a 32	Nivel inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a las modificaciones en el capítulo reivindicatorio

El solicitante argumenta que “El Examinador objetó las antiguas reivindicaciones 1, 2, 12, y 13 por falta de claridad. Como se describió anteriormente, las antiguas reivindicaciones 2 y 13 fueron eliminadas del pliego reivindicatorio, por lo que se entiendo por superada la objeción a las mismas (...)”

“(...) Por último, en cuanto a la objeción a las reivindicaciones 32 y 34, ahora numeradas 27 y 29, por favor tener en cuenta que se ha eliminado la referencia a la administración de la composición farmacéutica, por lo que amablemente se solicita que se de por superada la objeción”.

Con respecto a lo anterior, este Despacho indica que el objetivo de los requerimientos ha sido guiar al solicitante para que defina correctamente la materia de la solicitud, para esto

Oficio N° 507 de 13 de enero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0005992

se han realizado una serie de sugerencias que buscan que se defina la naturaleza de cada uno componentes estructurales del agente ARNhd. Sin embargo, a la fecha se evidencia que la información contenida en el capítulo reivindicatorio no corresponde a una razonable generalización de la materia soportada en la descripción y que aún presenta algunas objeciones de claridad y concisión. Por lo tanto, se recomienda especificar en la reivindicación independiente la SEQ ID NO de la hebra sentido y antisentido que contienen las modificaciones en cada uno de los nucleótidos (SEQ ID NO: 33 y 34 y/o SEQ ID NO: 35 y 34) e incluir el ligando ASGPR.

Argumentos respecto a la descripción

El solicitante afirma que *“En vista de todo lo anterior, está claro que en base a las extensas enseñanzas en la descripción con respecto a las propiedades estructurales y funcionales de los agentes de ARNdh que se dirigen a una porción específica de un ARNm de Serpina1 y que tienen una combinación específica de modificaciones de nucleótidos, incluida una desestabilización térmica modificación ubicada en las posiciones 4-8 desde el extremo 5' de la hebra antisentido (...)”*

Se aclara que, si bien el solicitante acató las recomendaciones de esta Oficina e incluyó las posibles modificaciones térmicamente desestabilizantes en la reivindicación independiente. Aún se evidencian objeciones en la suficiencia de la descripción, ya que la definición actual de la reivindicación independiente abarca un sinnúmero de posibilidades estructurales, las cuales no han sido contempladas por el solicitante. Se describen distintos tipos de modificaciones en cada una de las hebras y en diferentes posiciones de los nucleótidos. Para lo cual no se evidencia el desarrollo de todos los posibles ARNdh derivados de la descripción aportada en las reivindicaciones 1 a 20.

Argumentos respecto al examen de nivel inventivo

El solicitante sostiene *“Las reivindicaciones también requieren que los agentes de ARNdh tengan secuencias de nucleótidos específicas, por ejemplo, una hebra sentido que comprenda al menos 19 nucleótidos contiguos que difieran en no más de 3 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos de 5'-CUUCUUAUGAUUGAACAAAA-3' (SEQ ID NO: 417) y una hebra antisentido que comprende al menos 19 nucleótidos contiguos que difieren en no más de 3 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos de 5'-UUUUGUUCAAUCAUUAAGAAGAC - 3' (SEQ ID NO: 419) (...)”*

“(...) al menos una modificación desestabilizadora térmica ubicada en la posición 4 a 8 del extremo 5' seleccionado del grupo que consiste en una modificación abásica, un desajuste con el nucleótido opuesto en la hebra opuesta, una modificación 2'-desoxi y una modificación de nucleótido acíclico, que los nucleótidos en las posiciones 2, 6, 8, 9, 14 y 16, o en las posiciones 2, 6, 14 y 16, o en las posiciones 2, 14 y 16 del extremo 5' de la hebra antisentido son nucleótidos modificados en 2'-fluoro, que sustancialmente todos los nucleótidos de la hebra sentido comprenden una modificación de nucleótidos, que los nucleótidos en las posiciones 7, 9, 10 y 11, o en las posiciones 7, 10 y 11 del extremo 5' de la hebra sentido son 2' -F nucleótidos modificados, y que la hebra sentido comprende un ligando ASGPR (...)”

“(...) Además, no hay enseñanzas en D1 y D2, cada uno solo o en combinación que llevaría a un experto en la técnica a seleccionar agentes de ARNdh que se dirijan a la porción específica de un ARNm de Serpina1 y que tengan la combinación específica de modificaciones de nucleótidos, como lo requieren las reivindicaciones modificadas (...)”



Oficio N° 507 de 13 de enero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0005992

Se aclara que, contrario a lo afirmado por el solicitante, esta Oficina aún considera los documentos D1 y D2 cercanos a la solicitud, porque en conjunto divulgan las características de la materia reclamada. Esto ocurre toda vez que, la reivindicación 1 contiene ARNhd de SEQ ID NOs: 417 y 419, que difiere en no más de 3 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos y contiene al menos una modificación térmicamente desestabilizante en la hebra antisentido localizada en la posición 4 a 8 del extremo 5', modificaciones 2'-fluoro en las posiciones 2, 6, 8, 9, 14, y 16 o en las posiciones 2, 6, 14 y 16, o en las posiciones 2, 14, y 16 del extremo 5', los nucleótidos de la hebra sentido comprenden modificaciones 2'-fluoro en las posiciones 7, 9, 10, y 11, o en posiciones 7, 10, y 11 del extremo 5'. La anterior caracterización de ARNhd se encuentra divulgada en su mayoría en el documento D1, las secuencias parentales SEQ ID NOs: 417 y 419 y el tipo de modificaciones (Págs. 135-136, tabla. 9, ej. 7), razón por la cual se mantienen las objeciones respecto al documento D1. Si bien este último no divulga las modificaciones térmicamente desestabilizantes de la hebra antisentido, estas se encuentran en D2 el cual divulga modificaciones térmicamente desestabilizantes en la hebra antisentido en la posición 2 a 8 del extremo 5' seleccionado del grupo que consiste en una modificación abásica, un desajuste con el nucleótido opuesto en la hebra opuesta, una modificación 2'-desoxi y una modificación de nucleótido acíclico (Pág. 3, Ins. 13-25). De acuerdo a la información anterior se evidencia que los documentos D1 y D2 en conjunto aún se consideran pertinentes para mantener la afectación por nivel inventivo.

Respecto a las pruebas técnicas argumentadas por el solicitante es deseo de esta Oficina notificar que los ejemplos 1 y 2 de la solicitud no divulgan pruebas técnicas para todos los posibles ARNhd descritos en la reivindicación 1. En su lugar se evidencia el desarrollo, junto con ensayos *in vivo* e *in vitro* para AD-77407 y AD-77412.

Finalmente, esta Oficina se permite aclarar al solicitante que la objeción por nivel inventivo se mantiene, dado que tal y como se encuentra definida la actual reivindicación independiente de producto (Radicado N° NC2021/0016187 del 29 de noviembre de 2021), no es posible asociar los datos de la descripción a la materia reclamada. En este sentido, es el mismo solicitante quien valida que el efecto técnico de la presente solicitud, está ligado inequívocamente a un agente ARNhd que comprende: ARNhd de SEQ ID NOs: 417 y 419, que difiere en no más de 3 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos y contiene al menos una modificación térmicamente desestabilizante en la hebra antisentido localizada en la posición 4 a 8 del extremo 5', modificaciones 2'-fluoro en las posiciones 2, 6, 8, 9, 14, y 16 o en las posiciones 2, 6, 14 y 16, o en las posiciones 2, 14, y 16 del extremo 5', los nucleótidos de la hebra sentido comprenden modificaciones 2'-fluoro en las posiciones 7, 9, 10, y 11, o en posiciones 7, 10, y 11 del extremo 5'. Sin embargo, en los ejemplos de la descripción no se evidencian todos los posibles ARNhd descritos en la reivindicación 1 en consecuencia, no se produce un verdadero salto cualitativo en la regla técnica que demuestre un efecto técnico inesperado. Así las cosas, esta Oficina advierte, que mientras la reivindicación independiente de producto no defina el agente ARNhd en términos de sus características técnicas esenciales completas y mientras no se presenten pruebas técnicas que corroboren su efecto técnico no será posible reconocer los efectos técnicos establecidos por el solicitante en la memoria descriptiva, y evaluar la altura inventiva de la materia reclamada.

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° 507 de 13 de enero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0005992

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el 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 de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

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° 507 de 13 de enero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0005992

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2019/0005992		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2017/062701		21/11/2017							
Fecha de determinación estado de la técnica				Prioridad		Presentación			
23/11/2016				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 a 34					
Palabras clave utilizadas				Agente de ARN de hebra doble, serpina 1l, ligando ASGPR, modificación térmicamente desestabilizante, GalNAC, SEQ ID NO: 417, 419, 34, 33, 35 Double stranded RNA, serpina, ASGPR ligand, thermally destabilizing modification, GalNAC, SEQ ID NO: 417, 419, 34, 33, 35					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:	C12N 15/113, A61P 1/16, 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⁾	
Lens	US2014/0350071	26/11/2014	-	-				A	
	US2015/0087691	25/03/2015	-	-				A	
	WO2012/178033	21/06/2012	-	-				A	
	WO2013/142514	18/03/2013	-	-				A	
SIPI	15291029	21/05/2016	-	-				A	
Patbase	WO2014/190137	27/11/2014	-	-				A	
	US2015/016007	08/01/2015	-	-				A	
	WO2013/075023	23/05/2013	-	-				A	
	WO2015/195628	18/02/2016	-	-				A	
STNext	WO2008/033890	20/03/2008	-	-				A	
	WO2009/067546	28/05/2009	-	-				A	
	WO2016/028649	25/02/2016	-	-				A	
	WO2011/09427	09/09/2011	-	-				A	
Espacenet	WO2014/190137	27/11/2014	1 a 34	(Pág. 2, Ins. 12-28, pág. 3, In. 38, pág. 45, Ins. 4-14), (Págs.120-128, ej. 1, tabla. 2), (Págs. 129-131, ej. 2, tablas. 3 y 4), (Pág. 131, Ins. 6-9, fig.1, ej. 2, tabla. 5), (Pág. 132, ej. 3, Ins. 1-6, figs. 2A y 2B) (Págs. 132-133, ej. 5, tabla. 6) (Págs. 134-136, ejs. 6 y 7, tablas. 8 y 9), (Pág. 138, reivs. 1 y 9), (Pág. 47, Ins. 15-25) (Pág. 48, Ins. 1-3, ver figura 1), (Pág. 10, Ins. 36-37, pág. 11, Ins. 10-17). (Pág. 3, Ins. 13-14), (Pág. 20, Ins. 8-12), (Pág. 62), (Pág. 172, reiv. 46, ver figura 2), (Pág. 61, Ins. 26-29), (Pág. 169, reivs. 27 a 29) (Págs. 109-110, Ins. 9-17, tabla. 1)				Y	
	WO2016/028649	25/02/2016	1 a 34					Y	
(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 el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos.					
“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.									

Oficio N° 507 de 13 de enero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0005992

“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.	“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: (06/11/2021)	
Examinador: Edilene Ramírez Vargas	