

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° **654** de **17 de enero de 2022**

Ref. Expediente N° NC2020/0005135

Señores
DICERNA PHARMACEUTICALS, INC

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “MÉTODOS PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIÓN DE HEPATITIS B”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2018/056801.

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 19 de octubre de 2018.

PRIORIDAD: US 62/575,358 20 de octubre 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

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 5 de noviembre de 2020 bajo el número NC2020/0013856, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de proporcionar composiciones mejoradas a base de oligonucleótidos relacionados para el tratamiento de infección de HBV (Infección Crónica por Virus de Hepatitis B).

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio proporciona oligonucleótidos diseñados para dirigirse a un conjunto expansivo de transcritos de HBsAg codificados por genomas de HBV a través de todos los genotipos conocidos.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 05 de noviembre de 2020, bajo el número NC2020/0013856, por ajustarse a los requisitos legales.

4. De la solicitud de patente

4.1. Título

De conformidad con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, el nombre de la invención de que se trata 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° 654 de 17 de enero de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005135

El título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el siguiente título: “OLIGONUCLEÓTIDOS PARA LA REDUCCIÓN DE LA EXPRESIÓN DEL VIRUS DE HEPATITIS B”.

4.2. Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)"

Esta oficina informa que:

La reivindicación 1 no es clara, porque se evidencia que el oligonucleótido antisentido de la solicitud comprende las características estructurales definidas en las reivindicaciones 2 a 6. Se le recuerda al solicitante que la reivindicación independiente debe ser autosuficiente y comprender todas las características técnicas esenciales estructurales y funcionales de los oligonucleótidos reclamados con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención con el estado de la técnica. Se recomienda incluir la estructura del nucleótido 5' de la cadena antisentido y la estructura del motivo -GAAA- descritas en las reivindicaciones 2, 6 y 7.

La reivindicación 7 no es concisa, porque describe características de un oligonucleótido de cadena sentido de SEQ ID NO: 8, donde la secuencia -GAAA- comprende la estructura contenida en la reivindicación y la cadena antisentido de SEQ ID NO: 5.1 tiene una segunda estructura contenida en la reivindicación, información previamente descrita en las reivindicaciones 1 a 6. Se sugiere incluir todas las estructuras enlazadas en las cadenas sentido y antisentido descritas en la reivindicación independiente y unificar las reivindicaciones 1 a 7.

Las reivindicaciones 9 y 16 no son claras, porque caracterizan la composición por contener un contraión. Sin embargo, no se describe la naturaleza del contraión. Se recomienda definir el contraión.

Las reivindicaciones 1, 13, 14, 15, 21 y 22 no son concisas porque reclaman en más de una reivindicación independiente un oligonucleótido de cadena doble los cuales comprenden el mismo alcance o alcances que se superponen. Se le recuerda al solicitante que por categoría inventiva de producto es recomendable presentar solo una reivindicación independiente y en el caso de contener otras modalidades, se sugiere presentarlas como reivindicaciones dependientes.

Las reivindicaciones 21 y 22 no son claras, porque definen un oligonucleótido de cadena doble en términos de elementos de la descripción al indicar como se muestra en la FIG. 19A. Se le recuerda al solicitante que las reivindicaciones deben ser claras por sí mismas, y no es correcto hacer referencia a tablas, figuras u otros elementos de la descripción. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes y eliminar dichas referencias.

La reivindicación 24 no es clara, porque define un método *in vitro* por: “comprendiendo el método suministrar a (...)”, lo cual no se encuentra bien redactado. Además, define el



Oficio N° 654 de 17 de enero de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005135

método por una única característica. Por lo tanto, se sugiere corregir la redacción y realizar las aclaraciones pertinentes respecto al método reivindicado.

En consecuencia, es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.

4.3. Descripción

Revisado el capítulo descriptivo de la solicitud, este no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Siendo así, se sugiere que la descripción sea nuevamente presentada incluyendo la información establecida por el ya citado artículo de la norma comunitaria. Es decir:

- d) una reseña a los dibujos (si es el caso)
- e) se describe la mejor manera conocida para llevar a la práctica la invención, con ejemplos y referencias a los dibujos, de ser estos pertinentes

Esta Oficina informa que, se evidencian las siguientes inconsistencias en la descripción: Los cuadros 1 a 3 referencian los oligonucleótidos HBV-0217, HBV-0219, HBV-0254, HBV-0255 y HBV-0258, los cuales carecen de identificadores de secuencia (SEQ ID NO.). Además, el solicitante refiere la secuencia ACAANAAUCCUCACAAUAA (SEQ ID NO: 6) (Pág. 3, ln. 19), la cual no corresponde con la secuencia contenida en el listado de secuencias (uuauugugaggauuuuugucgg), las secuencias descritas por el solicitante como SEQ ID NOs. 5,1 y 8,1 no se encuentran contenidas en el listado de secuencias, la SEQ ID NO: 8 GACAAAAAUCCUCACAAUAAGCAGCCGAAAGGCUGC descrita en el capítulo reivindicatorio, no corresponde con la secuencia divulgada en el listado de secuencias. Por último, se notifica que la SEQ ID NO 8 del listado de secuencias contiene la letra n. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes.

Se debe tener en cuenta que, de acuerdo con el artículo 34 de la citada Decisión, dicha modificación no podrá ampliar la divulgación inicial; por lo que, en caso de agregar nuevos elementos en la solicitud, la descripción modificada no será aceptada.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 20 de octubre de 2017, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2016/077321	“Hepatitis B virus (HBV) iRNA compositions and methods of use thereof”	19 de mayo de 2016

Ref. Expediente N° NC2020/0005135

D1¹ divulga agentes de iARN de cadena doble para inhibir la expresión del virus de la hepatitis B en una célula (Pág. 3, Ins. 36-38).

6. Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

6.1. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2020/0013856 del 05 de noviembre de 2020) refiere a: “*Un oligonucleótido que comprende una cadena sentido que forma una región dúplex con una cadena antisentido (...)*”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Un oligonucleótido que comprende una cadena sentido que forma una región dúplex con una cadena antisentido, en donde	Agentes de doble cadena de iARN que comprenden (Pág. 3, Ins. 36-38)
la cadena sentido es GACAAAAUCCUCACAAUAAGCAGCCGAAAG GCUGC (SEQ ID NO: 8) y comprende: - 2'-fluoro en las posiciones 3, 8-10, 12, 13 y 17; - 2'-O-metilo en las posiciones 1, 2, 4-7, 11, 14-16, 18-26 y 31- 36, - un enlace de fosforotioato entre los nucleótidos en las posiciones 1 y 2; - los nucleótidos de la secuencia -GAAA- está conjugado con una porción GalNac	una hebra sentido de SEQ ID NOs.47-262, que comprende modificaciones como: - 2'-fluoro -2'-O-metilo -un nucleotido con un grupo fosforotioato. - conjugación a un ligando derivado de GalNac (Pág. 4, Ins. 6-8 y 19-30, Págs. 162-170, tablas. 3 y 4)
La hebra antisentido consiste en UUUUUGUGAGGAUUUUUGUCGG (SEQ ID NO: 5.1) y comprende: - 2'-fluoro en las posiciones 2, 3, 5, 7, 8, 10, 12, 14, 16 y 19; - 2'-O-metilo en las posiciones 1, 4, 6, 9, 11, 13, 15, 17, 18 y 20- 22, - un enlace de fosforotioato entre los nucleótidos en las posiciones 1 y 2; 2 y 3; 3 y 4; 20 y 1; 21 y 22; - el 4'-carbono del azúcar del 5'-nucleótido de la cadena antisentido comprende un metoxifosfonato (MOP).	y antisentido de SEQ ID NOs: 263-478, que comprende modificaciones como: - 2'-fluoro -2'-O-metilo -un nucleotido con un grupo fosforotioato. - un nucleotido con un grupo metilfosfonato (Pág. 4, Ins. 6-8 y 19-30, Págs. 162-170, tablas. 3 y 4)

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga agentes de iARN de cadena doble para inhibir la expresión del virus de la hepatitis B en una célula (Pág. 3, Ins. 36-38) para tratar un sujeto que tiene un desorden relacionado con la inhibición o reducción de la expresión de un gen del virus de la Hepatitis B (HBV) (Pág. 3, Ins. 13-18). Adicionalmente, el documento D1 divulga la síntesis de iARN (Págs. 157-159, ej. 1, tabla. 3), la inclusión de modificaciones en las cadenas sentido y antisentido (Págs. 157-159, ej. 1, tabla. 3),

¹<https://patents.google.com/patent/WO2016077321A1/en?q=WO2016%2f077321>.

Oficio N° 654 de 17 de enero de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005135

ensayos de evaluación *in vitro* en células Cos7 (Págs. 180-185, tabla. 5), el diseño de oligonucleótidos modificados dirigidos hacia HBV X ORF (Pág. 211, tablas, 25 y 26, ej. 5), la evaluación de su eficacia en ensayos *in vivo* en ratones, demostrando que los niveles de HbsAg se reducen en suero (Pág. 211, ej. 5, fig. 2, tabla. 27) y el tratamiento de la infección por el Virus de la Hepatitis Delta (HDV) en monos en donde se evaluó los oligonucleótidos AD-65403 y AD-66810, lo que demostró que la administración de uno o ambos es efectiva para el tratamiento de HDV (Págs. 216-217, ej. 8).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el oligonucleótido divulgado en el documento D1, consiste en la secuencia y la estructura del oligonucleótido.

No se atribuye un efecto técnico a dicha diferencia puesto que no se observa en los ejemplos de la descripción, evidencia técnica para el oligonucleótido duplex de SEQ ID NO: 8 y 5,1. En consecuencia, 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 oligonucleótido que forma una región duplex conocido en el documento D1 con el fin de obtener un oligonucleótido alternativo?

Sin embargo, el incluir secuencias alternativas, junto con modificaciones en los nucleótidos ya está divulgado en el mismo documento D1 que se refiere a secuencias de iARN duplex que contienen 2'-fluoro, 2'-O-metilo, un nucleótido con un grupo fosforotioato, un nucleótido con un grupo metilfosfonato o un ligando derivado de GalNAc (Pág. 4, Ins. 19-30, tablas 3, 4, 6, 7, 13 y 14).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir secuencias alternativas de iARN, junto con modificaciones en los oligonucleótidos del documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 menciona una composición que comprende un oligonucleótido de iARN (Pág. 108, Ins. 30-38), una solución salina regulada con fosfato (Pág. 150, Ins. 8-9) y un portador farmacéuticamente aceptable como agua (Pág. 139, Ins. 9-14). Además, un método para reducir la expresión del virus Hepatitis B que comprende la liberación del iARN en una célula de un tejido en particular (Pág. 58, Ins. 6-20, Pág. 116, Ins. 5-6, Pág. 157, Ins. 8-12).

Las reivindicaciones 2 a 26 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al oligonucleótido de iARN de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2016/077321	1 a 26	Nivel inventivo

Oficio N° **654** de **17 de enero de 2022**

Ref. Expediente N° NC2020/0005135

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 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° 654 de 17 de enero de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005135

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0005135		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2018/056801		19/10/2018							
Fecha de determinación estado de la técnica				Prioridad		Presentación			
20/10/2017				X					
Solicitante									
DICERNA PHARMACEUTICALS, INC									
REIVINDICACIONES QUE NO SON OBJETO DE BÚSQUEDA POR:IUIU									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 26
Palabras clave utilizadas	Hepatitis B, oligonucleotide, HbsAg, SEQ ID NO: 8, 5.1, HBV, 2'-fluoro, 2'-O-methyl, phosphorothioate, N- acetylgalactosamine (GalNAc) Hepatitis B, oligonucleótido, HbsAg, SEQ ID NO: 8, 5.1, HBV, 2'-fluoro, 2'-o-metil, fosforotioato, GalNAc
	CIP: A61K 31/7088, A61K 31/713, A61P 1/16, A61P 31/20, C12N 15/113, C12N 15/36

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	US6518417	10/02/2003	-	-	A
	US4428941	30/01/1984	-	-	A
	WO2001/040279	06/06/2001	-	-	A
ISA	US2010/0323001	23/12/2010	-	-	A
	WO2016/077321	19/05/2016	-	-	A
	WO2004/078181	16/09/2004	-	-	A
	US8809293	19/08/2014	-	-	A
	WO2012/145697	26/10/2012	-	-	A
EPO Patbase	WO2016/077321	19/05/2016	1 a 26	(Pág. 3, Ins. 36-38), (Pág. 4, Ins. 6-8 y 19-30, Págs. 162-170, tablas. 3 y 4), (Pág. 3, Ins. 13-18)(Págs. 157-159, ej. 1, tabla. 3), (Págs. 157-159, ej. 1, tabla. 3), (Págs. 180-185, tabla. 5), F (Pág. 211, tablas, 25 y 26, ej. 5), (Pág. 211, ej. 5, fig. 2, tabla. 27) (Págs. 216-217, ej. 8), (Pág. 108, Ins. 30-38), (Pág. 150, Ins. 8-9) (Pág. 139, Ins. 9-14), (Pág. 58, Ins. 6-20, Pág. 116, Ins. 5-6, Pág. 157, Ins. 8-12)	Y
EPO	WO2016/183009	17/11/2016	-	-	A
	Martin K., et al. <i>Dicerna Pharmaceuticals</i>	14/04/2018	-	-	A
STNext	WO2016/177655	10/11/2016	-	-	A
	WO2016/107832	07/07/2016	-	-	A
	WO2015/138895	17/09/2015	-	-	A
Patbase	WO2015/173208	18/02/2016	-	-	A
	WO2017/027350	16/02/2017	-	-	A
	WO2016/030863	03/03/2016	-	-	A
	WO2017/015175	26/01/2017	-	-	A

⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)	Martin. K., et al. (2018). GalXC™ RNAi Platform Enables Potent and Durable RNAi-Mediated Inhibition of Hepatitis B Virus in Preclinical Models. Recuperado de: https://dicerna.gcs-web.com/static-files/2bcfb940-4095-4ce5-8adb-5fb9fa6f1281 .

(2) Categorías de documentos citados



Oficio N° 654 de 17 de enero de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005135

“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: (24/11/2021)	

