

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 7845 de 24 de mayo de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0002017

Señores
ARROWHEAD PHARMACEUTICALS, INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “AGENTES DE IARN PARA INFECCIÓN CAUSADA POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS B”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2017/045446

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 4 de agosto de 2017.

PRIORIDAD: US 62/370,754 4 de agosto de 2016

US 62/534,733 20 de julio de 2017

US 62/540,639 3 de agosto 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 26 de diciembre de 2019, bajo el número NC2019/0014733, 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 nuevos agentes de interferencia por ARN (iARN) específicos para el virus de la hepatitis B (VHB) que sean capaces de inhibir de manera selectiva y eficaz la expresión de un gen del virus de la hepatitis B (VHB). Además, existe la necesidad de combinaciones de nuevos agentes de iARN específicos para el tratamiento de la infección causada por el VHB y la prevención de enfermedades asociadas con el VHB.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea una composición que comprende un agente de iARN, en donde el agente de iARN comprende una cadena no codificante que comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 149-194 y una cadena codificante que es parcial o totalmente complementaria a la cadena codificante.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio radicado bajo en N° NC2019/0014733 presentado el 26 de diciembre de 2019.

4. Excepción de Patentabilidad

Oficio N° 7845 de 24 de mayo de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0002017

Conforme a lo establecido en el literal c) del artículo 20 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

“No serán patentables:

(...) c) las plantas, los animales y los procedimientos esencialmente biológicos para la producción de plantas o animales que no sean procedimientos no biológicos o microbiológicos; (...)”

Debido a lo anterior, esta oficina establece que el objeto de la reivindicación 40 no es patentable, toda vez que reclama, *“una célula, tejido u organismo no humano que comprende el agente de iARN”*, donde el alcance de la reivindicación es tan amplio que podría abarcar cualquier ser vivo (animal o planta), incluso una célula vegetal, lo cual no es objeto de patentabilidad.

5. De la solicitud de patente

5.1. 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.

El título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el siguiente título: **“AGENTES DE INTERFERENCIA ARN (IARN) PARA INHIBICIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B (VHB), COMPOSICIONES QUE LOS CONTIENEN Y MÉTODOS PARA LA PREPARACIÓN DE LOS MISMOS”**.

5.2. 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 independiente 1 menciona *“y una cadena codificante que es parcial o totalmente complementaria a la cadena codificante”* cuando debería ser *“y una cadena codificante que es parcial o totalmente complementaria a la cadena no codificante”*, se sugiere realizar las respectivas correcciones.

La reivindicación independiente 1 menciona *“y una cadena codificante”* pero no menciona las características técnicas esenciales de la cadena codificante, se sugiere incluir la SEQ ID NO de la cadena codificante la cual esta reclamada en la reivindicación dependiente 2.



Oficio N° 7845 de 24 de mayo de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0002017

La reivindicación dependiente 3 no es clara porque menciona “*en donde el agente de iARN comprende en el rango de uno a veinticinco nucleótidos modificados o en el rango de uno a veinticinco enlaces inter-nucleósidos modificados*”, pero un iARN no puede comprender un solo nucleótido, ni un solo enlace inter-nucleósidos. Se sugiere realizar las correcciones respectivas para dar claridad a la reivindicación.

La reivindicación 8 no es clara porque usa la sigla “NAG” pero no menciona a que se refiere, de esta forma para darle claridad se sugiere en la reivindicación 6 citar dicha sigla así: “*N.acetilglucosamina (NAG)*”.

La reivindicación 14 no es clara porque menciona “*uno o dos nucleósidos abásicos Invertidos*” pero no menciona cuales son los nucleósidos ni en que posiciones se presentan en la cadena codificante, se sugiere indicar cuales son los nucleósidos, la posición en la cadena y la SEQ ID NO correspondiente.

La reivindicación 17 no es clara porque menciona “*un par de secuencias codificadas y no codificada*” cuando debería ser “*un par de secuencias codificantes y no codificantes*”. Se sugiere realizar las correcciones respectivas.

La reivindicación 18 no es clara ni suficiente porque menciona “*el agente de iARN comprende una estructura dúplex seleccionada del grupo que consiste en AD03498; AD03499; AD03500; AD03501; AD03738; AD03739; AD03967; AD03968; AD03969; AD03970; AD03971; AD03972; AD03973; AD03974; AD03975; AD03976; AD03977; AD03978; AD04001; AD04002; AD04003; AD04004; AD04005; AD04006; AD04007; AD04008; AD04009; AD04010; AD04176; AD04177; AD04178; AD04412; AD04413; AD04414; AD04415; AD04416; AD04417; AD04418; AD04419; AD04420; AD04421; AD04422; AD04423; AD04425; AD04426; AD04427; AD04428; AD04429; AD04430; AD04431; AD04432; AD04433; AD04434; AD04435; AD04436; AD04437; AD04438; AD04439; AD04440; AD04441; AD04442; AD04511; AD04570; AD04571; AD04572; AD04573; AD04574; AD04575; AD04576; AD04577; AD04578; AD04579; AD04580; AD04581; AD04583; AD04584; AD04585; AD04586; AD04587; AD04588; AD04590; AD04591; AD04592; AD04593; AD04594; AD04595; AD04596; AD04597; AD04598; AD04599; AD04734; AD04771; AD04772; AD04773; AD04774; AD04775; AD04776; AD04777; AD04778; AD04822; AD04823; AD04871; AD04872; AD04873; AD04874; AD04875; AD04876; AD04881; AD04882; AD04883; AD04884; AD04885; AD04962; AD04963; AD04981; AD04982; AD04983; AD05069; AD05070; AD05071; AD05072; AD05073; AD05074; AD05075; AD05076; AD05077; AD05078; AD05147; AD05148; AD05149; AD05164 y AD05165*”, la cual es una designación arbitraria de las secuencias que conforman los dúplex de iARN, lo cual impide distinguir del estado de la técnica, además, no menciona las características técnicas esenciales de las secuencias codificantes y no codificantes que comprenden cada uno de los dúplex del grupo de selección. Se sugiere incluir las SEQ ID NO: de la cadena codificante y no codificante que comprende cada dúplex del grupo de selección, de acuerdo con lo divulgado en el capítulo descriptivo.

Las reivindicaciones dependientes 19 y 21 a 25 no son claras ni suficientes porque mencionan el código de la estructura dúplex, pero no mencionan las características técnicas esenciales de las secuencias de cadenas codificantes y no codificantes que comprende la estructura dúplex. Se sugiere incluir las SEQ ID NO de las secuencias que conforman cada una de las estructuras dúplex reclamadas de acuerdo con lo divulgado en el capítulo descriptivo.



Oficio N° 7845 de 24 de mayo de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0002017

Las reivindicaciones 33 a 39 no son claras, ya que están encabezadas por la palabra “combinación” lo cual no corresponde ni a un producto ni a un procedimiento. Se sugiere encabezar dichas reivindicaciones como “composición”.

Las reivindicaciones dependientes 34 y 46 no son claras porque mencionan “en donde el primer o el segundo agente de iARN comprende en el rango de uno a veinticinco nucleótidos modificados o en el rango de uno a veinticinco enlaces inter-nucleósidos modificados” pero, un iARN no puede comprender un solo nucleótido, ni un solo enlace inter-nucleósidos. Se sugiere realizar las correcciones respectivas para dar claridad a la reivindicación.

Las reivindicaciones 28, 29, 31 y 32 mencionan el término “terapéutico” el cual sugiere un producto para el tratamiento de una enfermedad lo cual sería no patentable de acuerdo con lo establecido en el literal d) del artículo 20 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina. Se sugiere eliminar dicho término.

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

5.3. 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:

“c) incluye una descripción de la invención en términos que permitan la comprensión del problema técnico y de la solución aportada, exponiendo diferencias y eventuales ventajas con respecto a la tecnología anterior”.

En el capítulo descriptivo se menciona el término “antígeno s” cuando debería ser “antígeno S”.

En varias páginas del capítulo descriptivo se usan las siglas del virus de la hepatitis B en español o en inglés “HBV” o “VHB”. Se sugiere usar solo la sigla en español “VHB” para darle mayor claridad.

En todo el capítulo descriptivo se menciona la expresión “sec. con núm. de ident” cuando debería ser “SEQ ID NO”, se sugiere realizar las modificaciones correspondientes. Así mismo, se sugiere eliminar el punto antes de los dos puntos “..” después de los SEQ ID NO.

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.

6. Unidad de invención

Oficio N° 7845 de 24 de mayo de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0002017

Conforme a lo establecido por el artículo 25 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención debido a que se refiere a 16 grupos inventivos

Los grupos inventivos están definidos por las siguientes características esenciales:

Grupo inventivo 1: Una composición que comprende un agente de iARN, en donde el agente de iARN comprende una cadena no codificante que comprende la SEQ ID NOs: 149 y una cadena codificante que comprende la SEQ ID NO: 276 que es parcial o totalmente complementaria a la cadena codificante (AD03498); una composición que comprende un agente de iARN, en donde la cadena codificante comprende la secuencia de nucleótidos modificados SEQ ID NO: 196 y en donde la cadena no codificante comprende la secuencia de nucleótidos modificados SEQ ID NO: 61.

Grupo inventivo 2: Una composición que comprende un agente de iARN, en donde el agente de iARN comprende una cadena no codificante que comprende la SEQ ID NOs: 150 y una cadena codificante que comprende la SEQ ID NO: 275 que es parcial o totalmente complementaria a la cadena codificante (AD03499); una composición que comprende un agente de iARN, en donde la cadena codificante comprende la secuencia de nucleótidos modificados SEQ ID NO: 195 y en donde la cadena no codificante comprende la secuencia de nucleótidos modificados SEQ ID NO: 62.

Grupo inventivo 3: Una composición que comprende un agente de iARN, en donde el agente de iARN comprende una cadena no codificante que comprende la SEQ ID NOs: 150 y una cadena codificante que comprende la SEQ ID NO: 275 que es parcial o totalmente complementaria a la cadena codificante (AD03500); una composición que comprende un agente de iARN, en donde la cadena codificante comprende la secuencia de nucleótidos modificados SEQ ID NO: 195 y en donde la cadena no codificante comprende la secuencia de nucleótidos modificados SEQ ID NO: 63.

Grupo inventivo 4: Una composición que comprende un agente de iARN, en donde el agente de iARN comprende una cadena no codificante que comprende la SEQ ID NOs: 151 y una cadena codificante que comprende la SEQ ID NO: 275 que es parcial o totalmente complementaria a la cadena codificante (AD03501); una composición que comprende un agente de iARN, en donde la cadena codificante comprende la secuencia de nucleótidos modificados SEQ ID NO: 195 y en donde la cadena no codificante comprende la secuencia de nucleótidos modificados SEQ ID NO: 64.

Grupo inventivo 5: Una composición que comprende un agente de iARN, en donde el agente de iARN comprende una cadena no codificante que comprende la SEQ ID NOs: 154 y una cadena codificante que comprende la SEQ ID NO: 292 que es parcial o totalmente complementaria a la cadena codificante (AD04178); una composición que comprende un agente de iARN, en donde la cadena codificante comprende la secuencia de nucleótidos modificados SEQ ID NO: 214 y en donde la cadena no codificante comprende la secuencia de nucleótidos modificados SEQ ID NO: 68.

Grupo inventivo 6: Una composición que comprende un agente de iARN, en donde el agente de iARN comprende una cadena no codificante que comprende la SEQ ID NOs: 154 y una cadena codificante que comprende la SEQ ID NO: 292 que es parcial o totalmente complementaria a la cadena codificante (AD04579); una composición que comprende un agente de iARN, en donde la cadena codificante comprende la secuencia



Oficio N° 7845 de 24 de mayo de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0002017

de nucleótidos modificados SEQ ID NO: 214 y en donde la cadena no codificante comprende la secuencia de nucleótidos modificados SEQ ID NO: 71.

Grupo inventivo 7: Una composición que comprende un agente de iARN, en donde el agente de iARN comprende una cadena no codificante que comprende la SEQ ID NOS: 154 y una cadena codificante que comprende la SEQ ID NO: 292 que es parcial o totalmente complementaria a la cadena codificante (AD04580); una composición que comprende un agente de iARN, en donde la cadena codificante comprende la secuencia de nucleótidos modificados SEQ ID NO: 214 y en donde la cadena no codificante comprende la secuencia de nucleótidos modificados SEQ ID NO: 107.

Grupo inventivo 8: Una composición que comprende un agente de iARN, en donde el agente de iARN comprende una cadena no codificante que comprende la SEQ ID NOS: 154 y una cadena codificante que comprende la SEQ ID NO: 278 que es parcial o totalmente complementaria a la cadena codificante (AD04570); una composición que comprende un agente de iARN, en donde la cadena codificante comprende la secuencia de nucleótidos modificados SEQ ID NO: 230 y en donde la cadena no codificante comprende la secuencia de nucleótidos modificados SEQ ID NO: 68.

Grupo inventivo 9: Una composición que comprende un agente de iARN, en donde el agente de iARN comprende una cadena no codificante que comprende la SEQ ID NOS: 162 y una cadena codificante que comprende la SEQ ID NO: 278 que es parcial o totalmente complementaria a la cadena codificante (AD04572); una composición que comprende un agente de iARN, en donde la cadena codificante comprende la secuencia de nucleótidos modificados SEQ ID NO: 230 y en donde la cadena no codificante comprende la secuencia de nucleótidos modificados SEQ ID NO: 102.

Grupo inventivo 10: Una composición que comprende un agente de iARN, en donde el agente de iARN comprende una cadena no codificante que comprende la SEQ ID NOS: 172 y una cadena codificante que comprende la SEQ ID NO: 303 que es parcial o totalmente complementaria a la cadena codificante (AD04573); una composición que comprende un agente de iARN, en donde la cadena codificante comprende la secuencia de nucleótidos modificados SEQ ID NO: 271 y en donde la cadena no codificante comprende la secuencia de nucleótidos modificados SEQ ID NO: 103.

Grupo inventivo 11: Una composición que comprende un agente de iARN, en donde el agente de iARN comprende una cadena no codificante que comprende la SEQ ID NOS: 164 y una cadena codificante que comprende la SEQ ID NO: 303 que es parcial o totalmente complementaria a la cadena codificante (AD04574); una composición que comprende un agente de iARN, en donde la cadena codificante comprende la secuencia de nucleótidos modificados SEQ ID NO: 271 y en donde la cadena no codificante comprende la secuencia de nucleótidos modificados SEQ ID NO: 106.

Grupo inventivo 12: Una composición que comprende un agente de iARN, en donde el agente de iARN comprende una cadena no codificante que comprende la SEQ ID NOS: 173 y una cadena codificante que comprende la SEQ ID NO: 304 que es parcial o totalmente complementaria a la cadena codificante (AD04575); una composición que comprende un agente de iARN, en donde la cadena codificante comprende la secuencia de nucleótidos modificados SEQ ID NO: 232 y en donde la cadena no codificante comprende la secuencia de nucleótidos modificados SEQ ID NO: 104.



Oficio N° 7845 de 24 de mayo de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0002017

Grupo inventivo 13: Una composición que comprende un agente de iARN, en donde el agente de iARN comprende una cadena no codificante que comprende la SEQ ID NOs: 162 y una cadena codificante que comprende la SEQ ID NO: 294 que es parcial o totalmente complementaria a la cadena codificante (AD04419); una composición que comprende un agente de iARN, en donde la cadena codificante comprende la secuencia de nucleótidos modificados SEQ ID NO: 218 y en donde la cadena no codificante comprende la secuencia de nucleótidos modificados SEQ ID NO: 85.

Grupo inventivo 14: Una composición que comprende un agente de iARN, en donde el agente de iARN comprende una cadena no codificante que comprende la SEQ ID NOs: 162 y una cadena codificante que comprende la SEQ ID NO: 304 que es parcial o totalmente complementaria a la cadena codificante (AD04578); una composición que comprende un agente de iARN, en donde la cadena codificante comprende la secuencia de nucleótidos modificados SEQ ID NO: 232 y en donde la cadena no codificante comprende la secuencia de nucleótidos modificados SEQ ID NO: 102.

Grupo inventivo 15: Una composición que comprende un agente de iARN, en donde el agente de iARN comprende una cadena no codificante que comprende la SEQ ID NOs: 175 y una cadena codificante que comprende la SEQ ID NO: 307 que es parcial o totalmente complementaria a la cadena codificante (AD04585); una composición que comprende un agente de iARN, en donde la cadena codificante comprende la secuencia de nucleótidos modificados SEQ ID NO: 235 y en donde la cadena no codificante comprende la secuencia de nucleótidos modificados SEQ ID NO: 111.

Grupo inventivo 16: Una composición que comprende un agente de iARN, en donde el agente de iARN comprende una cadena no codificante que comprende la SEQ ID NOs: 175 y una cadena codificante que comprende la SEQ ID NO: 307 que es parcial o totalmente complementaria a la cadena codificante (AD04585) y una cadena no codificante que comprende la SEQ ID NOs: 154 y una cadena codificante que comprende la SEQ ID NO: 292 que es parcial o totalmente complementaria a la cadena codificante (AD04580).

De acuerdo con lo anterior, se sugiere presentar las solicitudes divisionales que considere necesarias, o limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones. En este último caso, de seleccionar un grupo inventivo diferente al estudiado en este Oficio, se aclara al solicitante que debe realizar el pago del examen de patentabilidad.

Por consiguiente, la presente búsqueda del estado de la técnica y el examen de patentabilidad fueron realizados para el primer grupo inventivo citado.

7. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 4 de agosto 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:



Oficio N° 7845 de 24 de mayo de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0002017

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2016077321	“Hepatitis b virus (hbv) irna compositions and methods of use thereof”	19 de mayo de 2016
D2	US8809293	“Compositions and methods for inhibiting gene expression of hepatitis B virus”	19 de agosto de 2014

D1¹ divulga agentes de ARNi de doble cadena, dirigidos al genoma del virus de la hepatitis B (VHB), y métodos para usar dichos agentes de iARN para inhibir la expresión de uno o más genes de VHB y métodos para tratar sujetos que tienen un virus de la hepatitis B. infección y/o trastorno asociado con el VHB (Abstract).

D2² divulga una composición que comprende una molécula de ácido ribonucleico de doble cadena capaz de inhibir la expresión de un gen del virus de la hepatitis B *in vitro*, en el que dicha molécula de ácido ribonucleico de doble cadena comprende una cadena sentido y una cadena antisentido, siendo la cadena antisentido complementaria a la cadena sentido y métodos que inhiben la expresión de un gen del virus de la hepatitis B (Abstract, Reiv. 1).

8. 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.

8.1. 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 (Radicado N° NC2019/0014733 del 26 de diciembre de 2019) refiere a: *“Una composición que comprende un agente de iARN, en donde el agente de iARN comprende (...)”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Una composición que comprende	Una composición que comprende: (Reivs, 43 a 49)	Una composición que comprende: (Reivs. 12 a 14).
un agente de iARN, en donde el agente de iARN comprende	Un agente de iARN donde el agente de iARN comprende (Reivs. 43 a 54).	Un agente de ácido ribonucleico de doble cadena capaz de inhibir la expresión de un gen del virus de la hepatitis, que comprende: (Reivs. 1 y 12 a 14)
una cadena no codificante que comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOS: 149	Una cadena no codificante que comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID Nos: 5 – 12 y 37 - 40. (Reivs. 43	Una cadena no codificante que comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID Nos: 158 o 163 (Reivs. 1 y 2)-.

¹ <https://patentimages.storage.googleapis.com/d3/b5/90/46338bb8f19cb2/WO2016077321A1.pdf>

² <https://patentimages.storage.googleapis.com/d1/03/92/80d1e27b4e3943/US8809293.pdf>



Oficio N° 7845 de 24 de mayo de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0002017

	a 54). Donde la SEQ ID NO: 263 tiene un 61, 11% de porcentaje de identidad con la SEQ ID NO: 149 de la solicitud.	
y una cadena codificante que es parcial o totalmente complementaria a la cadena codificante	y una cadena codificante que es parcial o totalmente complementaria a la cadena codificante (Pág. 60)	y una cadena codificante que es parcial o totalmente complementaria a la cadena codificante (Reivs. 1 y 5).

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga una composición farmacéutica que comprende agentes de ARNi de doble cadena, dirigidos al genoma del virus de la hepatitis B (VHB), para inhibir la expresión de uno o más genes de VHB, donde el agente de iARN comprende una cadena no codificante (SEQ ID NO: 5 12 y 37 – 40) y una cadena codificante que es parcial o totalmente complementaria a la cadena codificante (Abstract, Reivs. 43 a 54, Págs. 5 a 60). Además, la SEQ ID NO: 263 de D1 tiene un 61, 11% de identidad y 100% de cobertura con la SEQ ID NO: 149 de la solicitud (Alineamiento 1).

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

```
1: SEQIDN0149Solicitud 100.00 61.11
2: SEQIDN0263D1      61.11 100.00
CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment
```

```
SEQIDN0149Solicitud  UACCAAUUUUUGCCUUAU--- 18
SEQIDN0263D1      UACCACAUCUCCAUAACUGA 21
***** * * * * *
```

Alineamiento 1. Entre la SEQ ID NO: 263 de D1 y la SEQ ID NO: 149 de la solicitud.

Adicionalmente, D1 divulga los agentes de iARN comprenden un rango entre 15 y 30 nucleótidos donde sustancialmente todos los nucleótidos están modificados (Reiv. 1, Tabla 7) y comprende un ligando dirigido que se conjuga con el agente de iARN que es N–acetil-galactosamina en forma de trímero o tetrámeros (Reivs. 1, 18 y 20 a 23; Págs. 23, 24 y 37). Además, el agente iARN comprende una estructura dúplex seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 909 a 931 y 938 a 960 (Tabla 6) y donde la composición comprende un primer agente de iARN (SEQ ID NO: 967 a 995) y un segundo agente de iARN (SEQ ID NO: 996 a 1024) que van en proporción. Asimismo, podría además comprende otro agente terapéutico que puede ser un inhibidor de transcriptasa reversa, tales como: Tenofovir disoproxil fumarato (TDF), tenofovir alafenamida, lamivudina, adefovir dipivoxil, entecavir (ETV), telbivudina y AGX-100 (Reivs. 49 a 51, 144 y 213).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y composición divulgada en D1, consiste en la secuencia del agente de iARN, es decir, la SEQ ID NO:149.

No hay evidencia de que el incluir específicamente las SEQ ID NO: 149 de iRNA de la solicitud proporcione una composición con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que la inhibición de manera selectiva y eficaz la expresión de un gen del virus de la hepatitis B (VHB) ya había sido previsto en dicho documento usando la composición que comprende los iRNA del mismo (Abstract, Figs 2, 3 y 6; Ejemplo. 6).

Oficio N° 7845 de 24 de mayo de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0002017

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición conocida en D1 incluyendo nuevas secuencias de iRNA con el fin de para proporcionar composición alternativa?

Sin embargo, otras secuencias de iRNA alternativas, ya están divulgadas en D2 que se refiere a una composición que comprende una molécula de ácido ribonucleico de doble cadena capaz de inhibir la expresión de un gen del virus de la hepatitis B *in vitro*, en el que dicha molécula de ácido ribonucleico de doble cadena comprende un cadena sentido y una cadena antisentido, siendo la cadena antisentido al menos parcialmente complementaria, donde la composición comprende una combinación de una primera molécula y una segunda molécula de ácido ribonucleico seleccionados del grupo que consiste de SEQ ID Nos: 158 o 163 (Reivs. 1 a 4). Además, la SEQ ID NO: 2 presenta un 100% de cobertura e identidad con la SEQ ID NO: 292 de la solicitud y la SEQ ID NO: 7 presenta un 100% de cobertura e identidad con la SEQ ID NO: 56 de la solicitud (Alineamiento 2).

```
CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

SEQIDNO2D2          CUGUAGGCAUAAAUUGGUA    19
SEQIDNO292Solicitud CUGUAGGCAUAAAUUGGUA    19
*****

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

SEQIDNO7D2          CUGUAGGCAUAAAUUGGUC    19
SEQIDNO56Solicitud  CUGUAGGCAUAAAUUGGUC    19
*****
```

Alineamiento 2: Entre SEQ ID NO: 2 de D2 y SEQ ID NO: 292 de la solicitud; y entre SEQ ID NO: 7 de D2 con la SEQ ID NO: 56 de la solicitud.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir secuencias de iRNA alternativas del D2 en la composición de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D2 menciona que la composición comprende que los nucleótidos de la molécula de doble cadena de ácido ribonucleico, comprende al menos un nucleósido modificado (Reiv. 17) y una célula o tejido no humano (Reiv, 12).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 32 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carece de 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 56 (Radicado N° NC2019/0014733 del 26 de diciembre de 2019) refiere a: “Una composición que comprende un agente de iARN, en donde el agente de iARN comprende (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Una composición que comprende	Una composición que comprende: (Reivs, 43 a 49)	Una composición que comprende: (Reivs. 12 a 14).



Oficio N° 7845 de 24 de mayo de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0002017

un agente de iARN, en donde el agente de iARN comprende	Un agente de iARN donde el agente de iARN comprende (Reivs. 43 a 54).	Un agente de ácido ribonucleico de doble cadena capaz de inhibir la expresión de un gen del virus de la hepatitis, que comprende: (Reivs. 1 y 12 a 14)
una cadena codificante que comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOS: 276	una cadena codificante que comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID Nos: 60 a 262 (Pág. 60, Tabla 3)	Una cadena no codificante que comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID Nos: 158 o 163 (Reivs. 1 y 2)-.
y una cadena no codificante que es parcial o totalmente complementaria a la cadena codificante	Una cadena no codificante que comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID Nos: 5 – 12 y 37 - 40. (Reivs. 43 a 54). Donde la SEQ ID NO: 263 tiene un 61, 11% de porcentaje de identidad con la SEQ ID NO: 149 de la solicitud.	y una cadena codificante que es parcial o totalmente complementaria a la cadena codificante (Reivs. 1 y 5).

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga una composición farmacéutica que comprende agentes de ARNi de doble cadena, dirigidos al genoma del virus de la hepatitis B (VHB), para inhibir la expresión de uno o más genes de VHB, donde el agente de iARN comprende una cadena no codificante (SEQ ID NO: 5 12 y 37 – 40) y una cadena codificante que es parcial o totalmente complementaria a la cadena codificante (Abstract, Reivs. 43 a 54, Págs. 5 a 60). Además, la SEQ ID NO: 263 de D1 tiene un 61, 11% de identidad y 100% de cobertura con la SEQ ID NO: 149 de la solicitud (Alineamiento 1).

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

```
1: SEQIDNO149Solicitud 100.00 61.11
2: SEQIDNO263D1        61.11 100.00
CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment
```

```
SEQIDNO149Solicitud  UACCAAUUUUAUGCCUUAU--- 18
SEQIDNO263D1        UACCACAUCAUCAUAACUGA 21
***** * * * * *
```

Alineamiento 1. Entre la SEQ ID NO: 263 de D1 y la SEQ ID NO: 149 de la solicitud.

Adicionalmente, D1 divulga los agentes de iARN comprenden un rango entre 15 y 30 nucleótidos donde sustancialmente todos los nucleótidos están modificados (Reiv. 1, Tabla 7) y comprende un ligando dirigido que se conjuga con el agente de iARN que es N-acetil-galactosamina en forma de trímero o tetrámeros (Reivs. 1, 18 y 20 a 23; Págs. 23, 24 y 37). Además, el agente iARN comprende una estructura dúplex seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 909 a 931 y 938 a 960 (Tabla 6) y donde la composición comprende un primer agente de iARN (SEQ ID NO: 967 a 995) y un segundo agente de iARN (SEQ ID NO: 996 a 1024) que van en proporción. Asimismo, podría comprender un agente terapéutico que puede ser un inhibidor de transcriptasa reversa; tales como: Tenofovir disoproxil fumarato (TDF), tenofovir alafenamida, lamivudina, adefovir dipivoxil, entecavir (ETV), telbivudina y AGX-100 (Reivs. 49 a 51, 144 y 213).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 56 y composición divulgada en D1, consiste en la secuencia del agente de iARN, es decir, la SEQ ID NO: 276.

Oficio N° 7845 de 24 de mayo de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0002017

No hay evidencia de que el incluir específicamente las SEQ ID NO: 276 de iRNA de la solicitud proporcione una composición con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que la inhibición de manera selectiva y eficaz la expresión de un gen del virus de la hepatitis B (VHB) ya había sido previsto en dicho documento usando la composición que comprende los iRNA del mismo (Abstract, Figs 2, 3 y 6; Ejemplo. 6).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición conocida en D1 incluyendo nuevas secuencias de iRNA con el fin de para proporcionar composición alternativa?

Sin embargo, otras secuencias de iRNA alternativas, ya están divulgadas en D2 que se refiere a una composición que comprende una molécula de ácido ribonucleico de doble cadena capaz de inhibir la expresión de un gen del virus de la hepatitis B *in vitro*, en el que dicha molécula de ácido ribonucleico de doble cadena comprende un cadena sentido y una cadena antisentido, siendo la cadena antisentido al menos parcialmente complementaria, donde la composición comprende una combinación de una primera molécula y una segunda molécula de ácido ribonucleico seleccionados del grupo que consiste de SEQ ID Nos: 158 o 163 (Reivs. 1 a 4). Además, la SEQ ID NO: 2 presenta un 100% de cobertura e identidad con la SEQ ID NO: 292 de la solicitud y la SEQ ID NO: 7 presenta un 100% de cobertura e identidad con la SEQ ID NO: 56 de la solicitud (alineamiento 2).

```
CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

SEQIDNO2D2          CUGUAGGCAUAAAUUGGUA    19
SEQIDNO292Solicitud CUGUAGGCAUAAAUUGGUA    19
*****

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

SEQIDNO7D2          CUGUAGGCAUAAAUUGGUC    19
SEQIDNO56Solicitud  CUGUAGGCAUAAAUUGGUC    19
*****
```

Alineamiento 2. Entre SEQ ID NO: 2 de D2 y SEQ ID NO; 292 de la solicitud; y entre SEQ ID NO: 7 de D2 con la SEQ ID NO: 56 de la solicitud.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir secuencias de iARN del D2 en la composición de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 56. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D2 menciona que la composición comprende que los nucleótidos de la molécula de doble cadena de ácido ribonucleico, comprende al menos un nucleósido modificado (Reiv. 17) y una célula o tejido no humano (Reiv, 12).

La reivindicación dependiente 57 no menciona alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición de la reivindicación 56, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

9. Conclusión

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

Oficio N° 7845 de 24 de mayo de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0002017

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2016077321A1	1 a 32, 56 y 57	Nivel inventivo
D2	US8809293B2	1 a 32, 56 y 57	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 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° 7845 de 24 de mayo de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0002017

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2019/0002017		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2017/045446		4 de agosto de 2017							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
04/08/2016				X					
Solicitante									
ARROWHEAD PHARMACEUTICALS, INC.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	40	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		33 a 39 y 41 a 55	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 32, 56 y 57
Palabras clave utilizadas	RNAi composition hepatitis B virus, RNAi agent, composition, double stranded RNAi, RNAi agent, hepatitis B, RNAi HBV, duplex RNAi. SEQ ID NO: 149 y 276.
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07H 21/02, A61K 48/00

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	JP2014527401A	15/10/2014	-	-	A
	EP2726613A1	06/05/2014	-	-	A
	US8809293B2	18/08/2014	1 a 32, 56 y 57	Reivs. 1 a 17, Tabla 3	Y
LENS/ GOOGLE PATENTS	WO2016077321A1	19/05/2016	1 a 32, 56 y 57	Reivs. 43 a 54, Págs. 5 a 60, Tablas 6 y 7.	Y
EPO	US20130281658	24/10/2013	-	-	A
	US20060063731	23/03/2006	-	-	A
EPO/ LENS	WO2013003520A1	02/06/2013	-	-	A
	US20130005793A1	02/06/2013	-	-	A
PATBASE	US20120297495A1	22/11/2012	-	-	A
	WO2006015389A2	09/02/2006	-	-	A
	WO2004078181A1	16/09/2004	-	-	A
	US20130303589A1	14/11/2013	-	-	A
	US20130296401A1	07/11/2013	-	-	A
	US20080207539A1	28/08/2008	-	-	A
	CN101024088A	20/02/2006	-	-	A
	US20100209491A1	19/08/2019	-	-	A
US20060063731A1	23/03/2006	-	-	A	

Oficio N° 7845 de 24 de mayo de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0002017

	US20040014956A1	22/01/2014	-	-	A
	US20160215288A1	29/07/2016	-	-	A
	US20130296401A1	07/11/2013	-	-	A
PUBMED	Chen, Y., <i>et al.</i>	01/2008	-	-	A
	Weinberg, M.S., & Arbutnot, P	2010	-	-	A
	Wooddell, C. I., <i>et al.</i>	05/2013	-	-	A
PUBMED/ EPO	Ambardekar, V. V., <i>et al.</i>	02/2011	-	-	A
PUBMED/ GOOGLE	Shih, Y. M., <i>et al.</i>	20/10/2015	-	-	A
	Guo, Y., <i>et al.</i>	11/2005	-	-	A
	Konishi, M., <i>et al.</i>	10/2003	-	-	A
GOOGLE PATENTS	CN104059916A	24/09/2014	-	-	A
	WO2015050871A3	07/02/2015	-	-	A
	US20030206887A1	06/11/2003	-	-	A
	CN101322847A	17/12/2008	-	-	A
	WO2012024170A2	23/02/2012	-	-	A
GOOGLE/ PUBMED/ SCIENCE DIRECT	Gish, R. G., <i>et al.</i>	09/2012	-	-	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. Ambardekar, V. V., <i>et al.</i> (2011). The modification of siRNA with 3' cholesterol to increase nuclease protection and suppression of native mRNA by select siRNA polyplexes. <i>Biomaterials</i>, 32(5), 1404–1411. Chen, Y., <i>et al.</i> (2008). RNAi for treating hepatitis B viral infection. <i>Pharmaceutical research</i>, 25(1), 72–86. Weinberg, M.S., & Arbutnot, P. (2010). Progress in the use of RNA interference as a therapy for chronic hepatitis B virus infection. <i>Genome Med</i> 2, 28. Gish, R. G., <i>et al.</i> (2015). Synthetic RNAi triggers and their use in chronic hepatitis B therapies with curative intent. <i>Antiviral research</i>, 121, 97–108. Wooddell, C. I., <i>et al.</i> (2013). Hepatocyte-targeted RNAi therapeutics for the treatment of chronic hepatitis B virus infection. <i>Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy</i>, 21(5), 973–985. Shih, Y. M., <i>et al.</i> (2015). Combinatorial RNA Interference Therapy Prevents Selection of Pre-existing HBV Variants in Human Liver Chimeric Mice. <i>Scientific reports</i>, 5, 15259. Guo, Y., <i>et al.</i> (2005). Genomic analysis of anti-hepatitis B virus (HBV) activity by small interfering RNA and lamivudine in stable HBV-producing cells. <i>Journal of virology</i>, 79(22), 14392–14403. Konishi, M., <i>et al.</i> (2003). Inhibition of HBV replication by siRNA in a stable HBV-producing cell line. <i>Hepatology</i> (Baltimore, Md.), 38(4), 842–850.					
(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: (17/06/2022)					