

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 51000

Ref. Expediente N° NC2020/0005135

Por la cual se otorga una Patente de Invención

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 24 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 24 de abril de 2020 con el N° NC2020/0005135, por DICERNA PHARMACEUTICALS, INC, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “MÉTODOS PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIÓN DE HEPATITIS B”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2018/056801 del 19 de octubre de 2018.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 892 el 15 de mayo de 2020, habiéndose presentado oposición por parte de LABORATORIOS LEGRAND S.A.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 654 de 18 de enero de 2022, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° NC2020/0005135 el 07 de abril de 2022, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 20 que reemplazan las originalmente presentadas y adicionalmente presentó modificaciones en el capítulo descriptivo. Se acepta este último capítulo reivindicatorio presentado, junto con los cambios de la descripción, comoquiera que se ajustan a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial”*.

Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 20 incluidas en el radicado bajo el N° NC2020/0005135 el 07 de abril de 2022, cumplen los requisitos indicados en el considerando anterior, toda vez que refieren un oligonucleótido que comprende una cadena



Resolución N° 51000

Ref. Expediente N° NC2020/0005135

sentido que forma una región dúplex con una cadena antisentido que difiere del estado de la técnica más cercano, WO2016/077321 en la secuencia y la estructura del oligonucleótido. Adicionalmente, estas diferencias no se encuentran sugeridas en el estado de la técnica y, como consecuencia de ello, se evidencia reducción estable en la expresión del antígeno de superficie de virus de hepatitis B (HBsAg) por un tiempo extendido (Pág. 55, Ins. 12-32, Ej. 3, figs. 12 A y B), demostrando actividad antiviral en hepatocitos humanos incluyendo >80% de reducción de HBsAg, así como disminuciones significativas en el ADN de HBV circulante, ADN de HBV 35 intrahepático, y ADNccc (Pág. 55, Ins. 24-35, figs. 14 A-D, ej. 4). Sumado a lo anterior, la materia reivindicada, es susceptible de aplicación industrial.

En consecuencia, las reivindicaciones 1 a 20 cumplen los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial establecidos en la normatividad citada en precedencia y este Despacho encuentra procedente conceder para las mismas la patente solicitada.

Análisis de la Oposición LABORATORIOS LEGRAND S.A.

Argumentaciones de LABORATORIOS LEGRAND S.A.

El opositor señala que la solicitud NC2019/0013008 no cumple con los requisitos materiales de patentabilidad establecidos en la Decisión 486 de 2000. El opositor para dar sustento a lo anterior allega al expediente los siguientes argumentos:

“(...) legítimo interés para presentar esta oposición, pues la eventual concesión de la solicitud restringiría injustificadamente el empleo de ciertas sustancias, derivados y procesos que a nuestro juicio carecen de novedad y nivel inventivo, en detrimento de sus legítimos intereses comerciales. De igual manera mi cliente está interesado, por su misma condición de industria farmacéutica, en evitar la concesión de privilegios de patente que incumplan los requisitos materiales de patentabilidad establecidos en las normas vigentes, y que supongan un riesgo para la libre competencia.”

El solicitante indica los siguientes fundamentos técnicos:

- “Las reivindicaciones 39 - 46 y 50 - 55 se refieren a un método de tratamiento que consiste en la administración de un oligonucleótido de acuerdo a la presente solicitud de patente (...)”

“(...) El documento WO2012/145697A1 ya divulgaba métodos y compuestos que incluyen oligómeros anti sentido y métodos para disminuir la expresión de RNAm de HBV y por lo tanto el ADN y la expresión de proteínas, tal como se puede observar en el resumen de dicho documento, veamos: (...)”

“(...) Dicho documento comprende oligonucleótidos anti sentido similares a los divulgados y regiones de complementariedad de una secuencia HBsAg de la secuencia reivindicada como ACAANAAUCCUCACAAUA (SEQ ID NO: 1), ver tabla 23 y por lo tanto la solicitud no cumple con el requisito de novedad a la luz del documento WO2012/145697A1 (...)”



Resolución N° 51000

Ref. Expediente N° NC2020/0005135

“(…) Ahora bien, en cuanto a sus modalidades preferidas, se observa que las reivindicaciones 46 y 55 establecen un método de tratamiento que comprende además del nucleótido anti sentido definido inicialmente, administrar al sujeto una cantidad eficaz del medicamento ampliamente conocido entecavir. En este aspecto queremos llamar la atención al Despacho de la SIC por cuanto tal combinación era obvia para un técnico medio versado en la materia ya que incluso el mismo documento WO2012/145697A1 divulgaba que estas combinaciones son usuales en la técnica, veamos: (...)”

“Adicionalmente, el documento “Estrategias para el tratamiento de pacientes con infección por el virus de la hepatitis B sometidos a terapia inmunomoduladora: ¿es suficiente usar lamivudina?” de Terrault (2016), ya divulgaba las bondades del fármaco y su susceptible combinación con otros componentes tales como agentes anti sentido tal como lo realiza la presente solicitud en estudio y como se puede apreciar a partir de los siguientes fragmentos: (...)”

“Según Terrault, en pacientes con Hepatitis B se puede emplear uno de los fármacos preferidos como entecavir.

Como se observa, Terrault además indica que gracias a la actividad antivírica y elevada barrera a la resistencia genética del entecavir es preferido: para el tratamiento de pacientes crónico de hepatitis B.

Las enseñanzas de los documentos WO2012/145697A1 y Terrault (2016), habrían mostrado a una persona versada en la materia que los oligonucleótidos anti sentido poseen un efecto de reducción de la expresión de ARNm de antígeno de superficie de virus de hepatitis B (HBsAg), mediante los oligonucleótidos antisentido reivindicados e incluso, le enseñan variables a ser mejoradas (...)”

“Debe notarse que la totalidad de compuestos y composiciones de combinación reivindicados en la presente solicitud no poseen debido soporte en la descripción ni unidad de invención. Tal es el caso de las composiciones que comprenden un compuesto de fórmula I y un antiviral como entecavir, pues no hay ejemplos o ensayos que indiquen un efecto técnico sorprendente o inesperado obtenido por tales productos (...)”

Respuesta del solicitante a argumentos de LABORATORIOS LEGRAND S.A.

Respecto a las reivindicaciones correspondientes a materia no patentable el solicitante manifiesta: *“el solicitante modificó el capítulo reivindicatorio el 5 de noviembre de 2020, con el fin de clarificar las características esenciales que hacen novedosa e inventiva a la presente invención (...)”* y *“Al respecto, aclaramos que mi representada eliminó cualquier mención de materia no patentable en el nuevo capítulo reivindicatorio.”*

Frente a las enseñanzas del documento WO2012/145697, el solicitante indica que *“no le resta novedad a la reivindicación 1 modificada ya que el documento WO2012/145697 no describe un oligonucleótido de doble hebra que comprende hebras sentido y antisentido de secuencias específicas como lo hacen las reivindicaciones modificadas en el nuevo capítulo reivindicatorio. Por este motivo, y al no ser idénticas a lo revelado en el estado*



Resolución N° 51000

Ref. Expediente N° NC2020/0005135

del arte, las presentes reivindicaciones son novedosas con respecto al documento citado por el opositor.”

En respuesta a los argumentos del Opositor relacionados con el nivel inventivo en donde se afirma que la invención carece de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas del documento WO2012/145697 y Terrault (2016), el solicitante sostiene que *“Con relación a la anterior observación, mi representada considera que las enseñanzas del documento WO2012/145697 y Terrault (2016) solos o en conjunto no enseñan de manera obvia como llegar a la materia reclamada en el nuevo capítulo reivindicatorio. Cabe notar que la Tabla 23 del documento WO2012/145697 describe gapmeros de 5-10-5 MOE monocatenarios, que son completamente diferentes de los oligonucleótidos reivindicados por la solicitud en estudio. De esta forma no es posible llegar de manera obvia a las enseñanzas de la presente invención tomando sus divulgaciones por separado ni tampoco a partir de la combinación de WO2012/145697 y Terrault (2016).*

Teniendo en cuenta la modificación hecha al pliego reivindicatorio presentada ante su Despacho el 5 de noviembre de 2020, así como los argumentos arriba expuestos es claro que contrario a lo que afirma el opositor la presente invención es novedosa e inventiva con relación al arte previo citado, y no comprende materia no patentable.”

Respuesta de la Oficina

En respuesta a cada uno de los argumentos presentados por el opositor **LABORATORIOS LEGRAND S.A.**, esta Oficina manifiesta las siguientes razones para emitir la presente resolución:

En atención a las objeciones de materia exceptuada de patentabilidad como métodos de tratamiento, se aclara que el solicitante presentó un capítulo reivindicatorio modificado (Radicado N° NC2020/0013856 del 05 de noviembre de 2020) en donde se eliminó la materia relacionada a métodos de tratamiento. Posteriormente, como respuesta al primer requerimiento el solicitante presentó un capítulo reivindicatorio modificado (Radicado N° NC2020/0005135 el 07 de abril de 2022), en donde se evidencia que se corrigen aspectos de claridad, concisión e inconsistencias en la descripción y se define correctamente el oligonucleótido a partir de la SEQ ID Nos y las modificaciones que contiene la estructura.

Respecto a los documentos WO2012/145697A1 y Terrault (2016), citados como estado del arte, esta Oficina se permite aclarar que ninguno de estos es procedente, porque dentro del alcance del último capítulo reivindicatorio no hay ninguna referencia a un método de tratamiento que utilice los oligonucleótidos en combinación opcionalmente con Entecavir. Además, las objeciones por falta de novedad y nivel inventivo son improcedentes porque si bien D1 divulga la secuencia “ACAANAAUCCUCACAAUA (SEQ ID NO: 1)” incluida en la solicitud, se debe aclarar que i) la secuencia de D1 es monocatenaria y no contiene las modificaciones estructurales reclamadas en la solicitud y ii) se eliminaron las reivindicaciones asociadas a un método de tratamiento y que utilizaban opcionalmente

Resolución N° 51000

Ref. Expediente N° NC2020/0005135

Entecavir. Por las razones expuestas anteriormente, esta Oficina considera que la oposición presentada carece de fundamento alguno.

En vista de lo anterior, esta Oficina considera que los argumentos y el documento presentados por el opositor no desvirtúan la patentabilidad de la materia reclamada, por lo cual la oposición presentada se considera como infundada.

Que de acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2020/0005135 el 07 de abril de 2022 y teniendo en cuenta el objeto concedido, se modifica el título de la invención el cual quedará de la siguiente manera: “OLIGONUCLEÓTIDOS PARA LA REDUCCIÓN DE LA EXPRESIÓN DEL VIRUS DE HEPATITIS B”.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, el Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE

ARTÍCULO 1: Declarar infundada la oposición presentada por LABORATORIOS LEGRAND S.A. de acuerdo con las razones expuestas en la parte considerativa de la presente Resolución.

ARTÍCULO 2: Otorgar patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

“OLIGONUCLEÓTIDOS PARA LA REDUCCIÓN DE LA EXPRESIÓN DEL VIRUS DE HEPATITIS B”

Clasificación IPC: A61K 31/7088, A61K 31/713, A61P 1/16, A61P 31/20, C12N 15/113, C12N 15/36.

Reivindicaciones: 1 a 20 incluidas en el radicado bajo el N° NC2020/0005135 el 07 de abril de 2022, de acuerdo con el Anexo N° 1.

Titular: DICERNA PHARMACEUTICALS, INC.

Dirección: 33 HAYDEN AVENUE LEXINGTON, MA 02421, 02140, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

Inventores: Martin KOSER y Marc ABRAMS.



Resolución N° 51000

Ref. Expediente N° NC2020/0005135

Prioridad N°: 20/10/2017, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/575,358

Solicitud internacional N°: PCT/US2018/056801

Fecha: 19 de octubre de 2018.

Vigente desde: 19 de octubre de 2018

Hasta: 19 de octubre de 2038.

ARTÍCULO 3: El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y en las demás disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial, precisando que para mantener vigente la patente se deberá cancelar la tasa anual de mantenimiento, conforme lo dispone el artículo 80 de la referida norma comunitaria.

ARTÍCULO 4: Notificar el contenido de la presente resolución a DICERNA PHARMACEUTICALS, INC, y en calidad de Opositor a LABORATORIOS LEGRAND S.A., advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 29 de julio de 2022

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



Firmado digitalmente
por: JUAN CAMILO
DURAN TELLEZ
Fecha: 2022.08.08
09:02:57 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.

ANEXO No. 1

REIVINDICACIONES CONCEDIDAS

1. Un oligonucleótido que comprende una cadena sentido que forma una región dúplex con una cadena antisentido, donde:

la cadena sentido consiste en una secuencia como se establece en

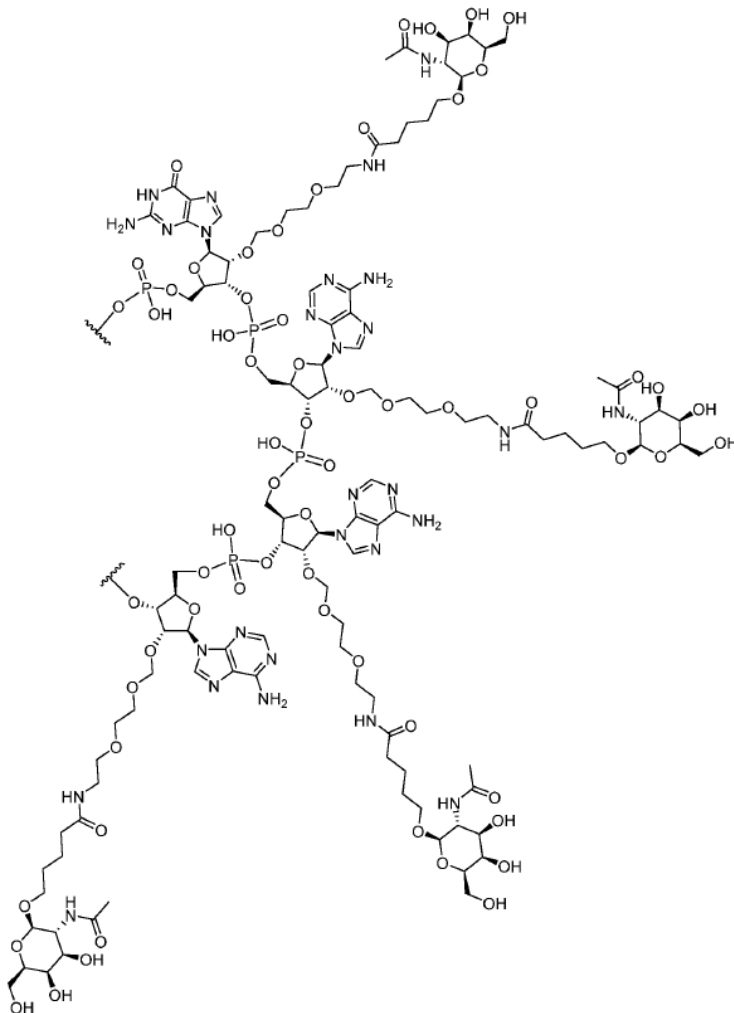
GACAAAAUCCUCACAAUAAGCAGCCGAAAGGCUGC (SEQ ID NO: 9) y que comprende

nucleótidos modificados con 2'-fluoro en las posiciones 3, 8-10, 12, 13 y 17,

nucleótidos modificados con 2'-O-metilo en las posiciones 1, 2, 4-7, 11, 14-16, 18-26 y 31-36, y

un enlace internucleotídico fosforotioato entre los nucleótidos en las posiciones 1 y 2,

donde cada uno de los nucleótidos de la secuencia -GAAA- en la cadena sentido está conjugado con una porción GalNac monovalente, donde la secuencia -GAAA- comprende la estructura:



; y

Resolución N° 51000

Ref. Expediente N° NC2020/0005135

la cadena antisentido consiste en una secuencia como se establece en

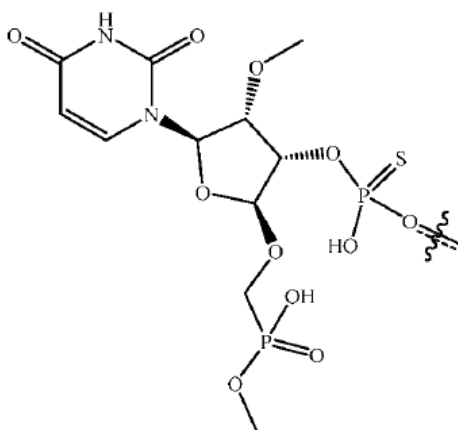
UUAUUGUGAGGAUUUUUGUCGG (SEQ ID NO: 6) y comprende

nucleótidos modificados con 2'-fluoro en las posiciones 2, 3, 5, 7, 8, 10, 12, 14, 16 y 19,

nucleótidos modificados con 2'-O-metilo en las posiciones 1, 4, 6, 9, 11, 13, 15, 17, 18 y 20-22, y

enlaces internucleotídicos de fosforotioato entre nucleótidos en las posiciones 1 y 2, entre nucleótidos en las posiciones 2 y 3, entre nucleótidos en las posiciones 3 y 4, entre nucleótidos en las posiciones 20 y 21 y entre nucleótidos en las posiciones 21 y 22,

en donde el 4'-carbono del azúcar del 5'-nucleótido de la cadena antisentido tiene la siguiente estructura:



2. Una composición que comprende el oligonucleótido de la reivindicación 1.
3. La composición de la reivindicación 2 que comprende un contraión.
4. La composición de la reivindicación 2 que comprende contraiones Na⁺.
5. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4 que comprende un portador farmacéuticamente aceptable.
6. La composición de la reivindicación 5, en la que el vehículo farmacéuticamente aceptable es un disolvente o medio de dispersión que contiene agua.
7. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6 que comprende un excipiente.
8. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7 que comprende solución salina regulada con fosfato.
9. Un oligonucleótido de cadena doble que comprende una cadena sentido:

5'

mG-S-mA-fC-mA-mA-mA-mA-fA-fU-fC-mC-fU-fC-mA-mC-mA-fA-mU-mA-mA-mG-mC-mA-mG-mC-mC-[ademG-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-mG-mG-mC-mU-mG-mC

3', y



Resolución N° 51000

Ref. Expediente N° NC2020/0005135

una cadena antisentido:

5' [MeFosfonato-4O-mU]–S–fU–S–fA–S–mU–fU–mG–fU–fG–mA–fG–mG–fA–mU–fU–mU–fU–mU–mG–fU–mC–S–mG–S–mG 3',

donde:

“—” entre nucleótidos representa un enlace internucleótido fosfodiéster;

“–S–” entre nucleótidos representa un enlace internucleótido fosforotioato;

mA representa ribonucleótido de 2'-O-metiladenosina;

mG representa ribonucleótido de 2'-O-metilguanosina;

mC representa ribonucleótido de 2'-O-metilcitidina;

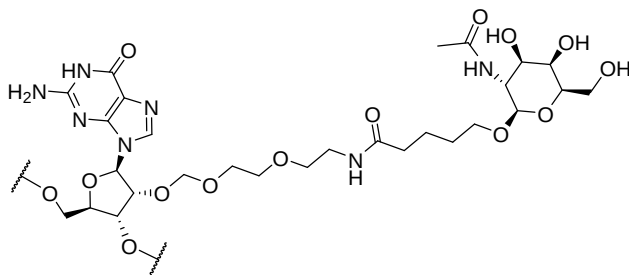
mU representa ribonucleótido de 2'-O-metiluridina;

fA representa desoxirribonucleótido de 2'-fluoro-adenosina;

fG representa desoxirribonucleótido de 2'-fluoroguanosina;

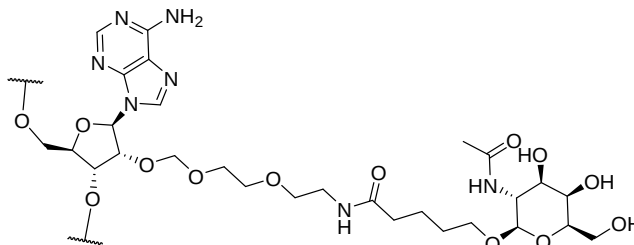
fC representa desoxirribonucleótido de 2'-fluoro-citidina;

fU representa desoxirribonucleótido de 2'-fluoro-uridina;



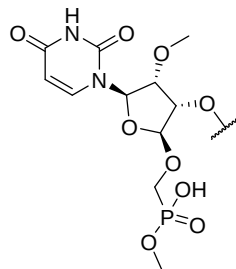
[ademG-GalNAc] representa

;



[ademA-GalNAc] representa

; and



[MePhosphonate-4O-mU] representa

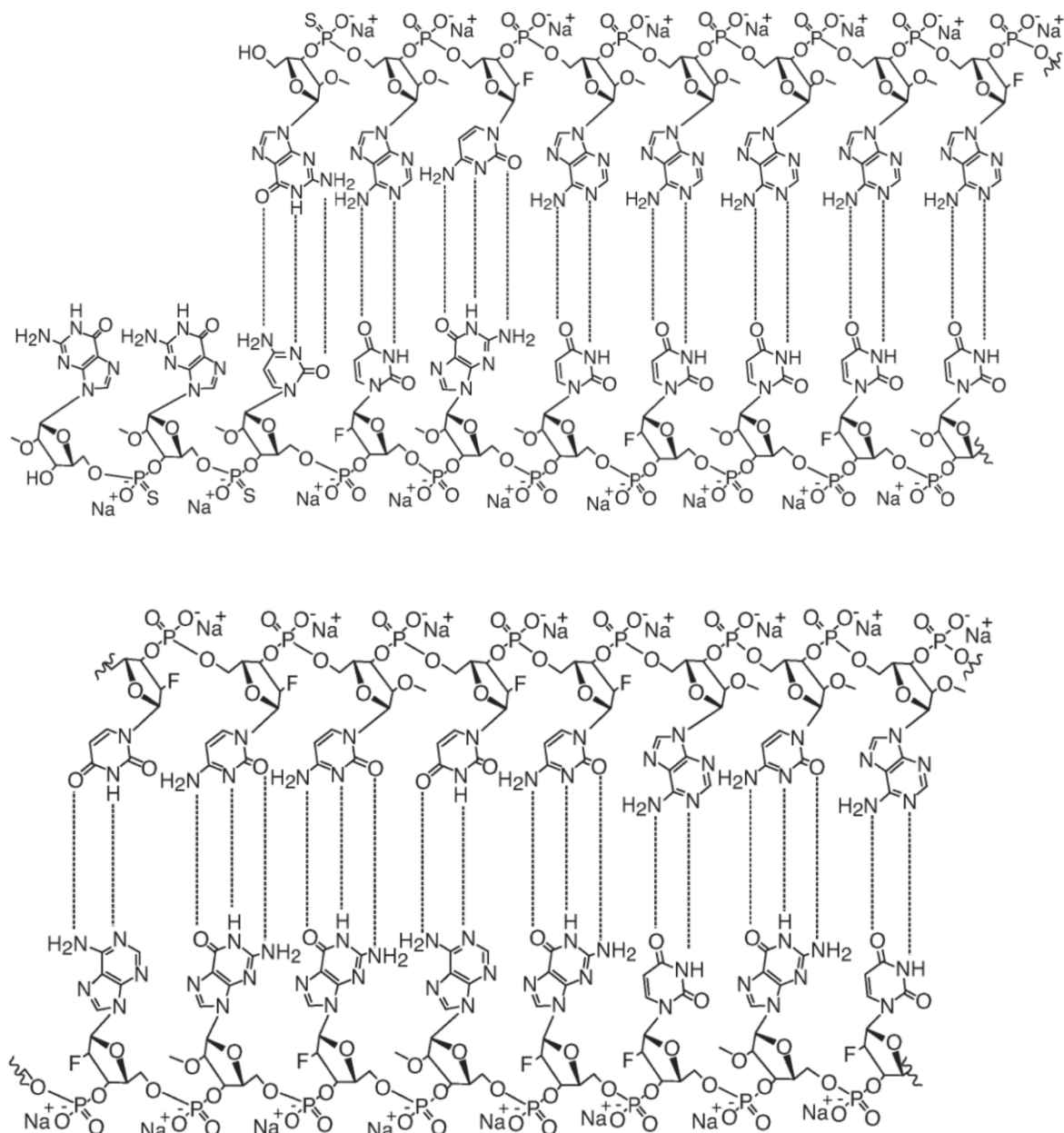
.

Resolución N° 51000

Ref. Expediente N° NC2020/0005135

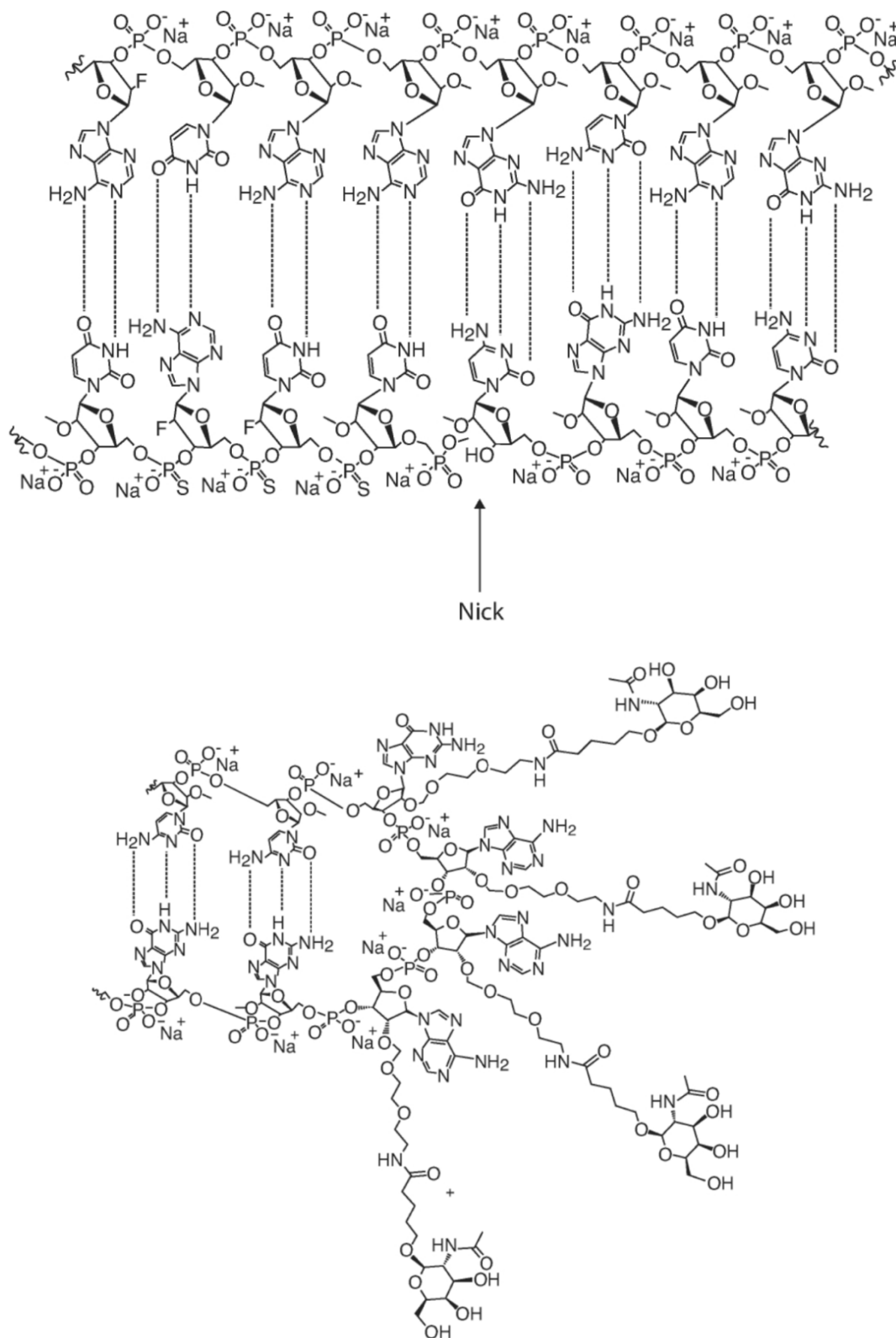
10. El oligonucleótido de cadena doble de la reivindicación 9, que comprende una sal de sodio.

11. El oligonucleótido de cadena doble de las reivindicaciones 9 o 10, que tiene la fórmula:



Resolución N° 51000

Ref. Expediente N° NC2020/0005135



12. Una composición que comprende el oligonucleótido de cadena doble de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11.

13. La composición de la reivindicación 12, que comprende además contraiones.

14. La composición de la reivindicación 13, en la que los contraiones son contraiones Na⁺.

Resolución N° 51000

Ref. Expediente N° NC2020/0005135

- 15.** La composición de la reivindicación 12, que comprende además un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 16.** La composición de la reivindicación 15, en la que el vehículo farmacéuticamente aceptable es agua.
- 17.** La composición de la reivindicación 12, que comprende además contraiones de Na⁺ y agua.
- 18.** La composición de la reivindicación 15, en donde el portador farmacéuticamente aceptable comprende solución salina regulada con fosfato.
- 19.** Un método *in vitro* para reducir la expresión del antígeno de superficie (HBsAg) del virus de hepatitis B (HBV) en una célula, comprendiendo el método suministrar a la célula el oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 9 a 11.
- 20.** El método de la reivindicación 19, en donde la célula es un hepatocito.