

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 76628

Ref. Expediente N° NC2018/0006590

Por la cual se deniega una Patente de Invención

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO (E)

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 26 de junio de 2018, con el N° NC2018/0006590, por GENZYME CORPORATION, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “MÉTODOS Y COMPOSICIONES PARA EL TRATAMIENTO DE UN TRASTORNO ASOCIADO A SERPINC1”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2016/065245 del 07 de diciembre de 2016.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 832 el 10 de julio de 2018, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

Que la solicitud del expediente de la referencia fue objeto de decisión en los términos del artículo 48 de la Decisión 486 de 2000 mediante la Resolución N° 52322 del 31 de agosto de 2020, sobre la cual se presentó el recurso de reposición correspondiente, que fue resuelto mediante la Resolución N° 44242 del 16 de julio de 2021, en donde se decidió revocar la decisión de denegar la patente de invención y en su lugar se ordenó dar continuidad al correspondiente trámite, en concreto adelantar un nuevo estudio de patentabilidad.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 7936 de 25 de mayo 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° NC2018/0006590 el 05 de octubre de 2022, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 9 que reemplazan las originalmente presentadas. Se acepta este último capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta 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”*.



Resolución N° 76628

Ref. Expediente N° NC2018/0006590

Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 9 incluidas en el radicado bajo el N° NC2018/0006590 el 05 de octubre de 2022, no cumplen los requisitos indicados. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

Objeto de la invención

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de diseñar tratamientos alternantes para sujetos que tengan un trastorno hemorrágico, tal como hemofilia.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona métodos para tratar un sujeto, que tiene un trastorno, que se beneficiaría de inhibir o reducir la expresión de un gen *Serpinc1*, e.g. un trastorno hemorrágico, tal como hemofilia, usando composiciones que comprenden iRNA que producen el complejo de silenciamiento inducido por RNA (RISC)-mediada por escisión de transcritos RNA de un gen *Serpinc1* para inhibir la expresión de un gen *Serpinc1*.

Determinación del estado de la técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 30 de marzo de 2016, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad número 62/315,228.

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 2015/175510	“Methods and compositions for treating a SERPINC1-associated disorder”	19 de noviembre de 2015
D2	Akinc, A., <i>et al.</i> , <i>Blood</i>	“An RNAi Therapeutic Targeting Antithrombin Increases Thrombin Generation in Nonhuman Primates”	16 de noviembre de 2012

El documento D1¹ divulga un RNA de interferencia (iRNA), por ejemplo, un ácido ribonucleico de doble cadena (dsRNA), composiciones que se dirigen al gen *Serpinc1* y métodos de uso de este iRNA o las composiciones para inhibir la expresión de *Serpinc1* y para tratar sujetos que tienen un trastorno asociado con *Serpinc1*, por ejemplo, un trastorno hemorrágico, tal como hemofilia (Abstract).

El documento D2² divulga el uso de un RNA de interferencia (RNAi) dirigido al anticoagulante natural antitrombina (AT) como estrategia para restablecer la hemostasis y mejorar la generación de trombina en hemofilia (Pág. 1, Párr. 1).

Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

1 <https://patents.google.com/patent/WO2015175510A1/en>

2 Akinc, A., Sehgal, A., Barros, S., Hettinger, J., Charisse, K., Brodsky, J., Qin, J., Racie, T. (2012). An RNAi Therapeutic Targeting Antithrombin Increases Thrombin Generation in Nonhuman Primates. *Blood*, 120(21). Recuperado desde: <https://ashpublications.org/blood/article/120/21/3370/84502/An-RNAi-Therapeutic-Targeting-Antithrombin>

Resolución N° 76628

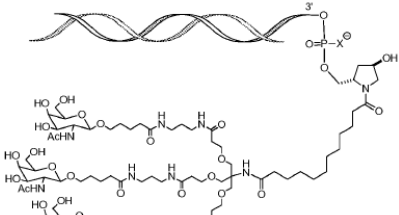
Ref. Expediente N° NC2018/0006590

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486: “Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”.

En el presente caso, la composición reclamada en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 está referida a: “Una composición farmacéutica que comprende (...)” (Radicado N° NC2018/0006590 del 05 de octubre de 2022).

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas en los documentos D1 y D2 que representan el estado de la técnica:

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

Características esenciales	D1	D2
Una composición farmacéutica que comprende	Una composición farmacéutica que comprende (Pág. 27, líneas 24 a 35, Pág. 73, líneas 10 a 38, Pág. 74, líneas 20 a 27, Pág. 108, Reiv. 42)	Composición para administración subcutánea (Pág. 1, Párr. 2)
50 mg o 80 mg de una molécula de ácido ribonucleico de doble cadena (ARNbc) para inhibir la expresión de <i>SERPINC1</i>	No menciona	El RNA de interferencia ALN-AT3 tiene una ED ₅₀ de aproximadamente 1 mg/kg (Pág. 1, Párr. 2)
en donde la molécula ARNbc comprende una cadena sentido y una cadena antisentido, en donde la cadena sentido comprende la secuencia 5'-GfsgsUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAf-3' (SEQ ID NO:13) y la cadena antisentido comprende la secuencia 5'-usUfsgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg-3' (SEQ ID NO:14), en donde a, c, g y u son 2'-O-metil (2'-OMe) A, C, G y U, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf son 2'-flúor A, C, G y U, respectivamente; y s es un enlace fosforotioato; y en donde un ligando se conjuga con el extremo 3' de la cadena sentido como se muestra en el siguiente esquema:	La molécula de ARNbc (AD-57213) comprende una cadena sentido (5' a 3') GfsgsUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAf (SEQ ID NO: 13) y una cadena antisentido (5' a 3') usUfsgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg (SEQ ID NO: 14), donde A, C, G y U son ribosa A, C, G o U; a, c, g y u son 2'-O-metil (2'-OMe) A, C, G o U; Af, Cf, Gf o Uf son 2'-flúor A, C, G o U y s es un enlace fosforotioato, donde la molécula de ARNbc se conjuga en su extremo 3' con un ligando como se muestra en el siguiente esquema:  Donde X es O (Pág. 7, líneas 5 a 9, Pág. 10, líneas 1 a 5 y 12 a 16, Pág. 55, líneas 3 a 7, Pág. 89, líneas 4 a 7, Pág. 112, Reivs. 74 y 75, Pág. 113, Reiv. 78)	El RNAi corresponde a ALN-AT3 (también conocido como AD-57213) (Pág. 1, Párr. 2)



Resolución N° 76628

Ref. Expediente N° NC2018/0006590

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga una composición que comprende una molécula de ARN de doble cadena (ARNbc) denominada AD-57213 que comprende una cadena sentido (5' a 3') GfsgsUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAf (SEQ ID NO: 13) y una cadena antisentido (5' a 3') usUfsgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg (SEQ ID NO: 14), donde A, C, G y U son ribosa A, C, G o U; a, c, g y u son 2'-O-metil (2'-OMe) A, C, G o U; Af, Cf, Gf o Uf son 2'-fluor A, C, G o U y s es un enlace fosforotioato, donde la molécula de ARNbc se conjuga en su extremo 3' con un ligando (Pág. 7, líneas 5 a 9, Pág. 10, líneas 1 a 5 y 12 a 16, Pág. 55, líneas 3 a 7, Pág. 73, líneas 10 a 38, Pág. 89, líneas 4 a 7, Pág. 112, Reivs. 74 y 75, Pág. 113, Reiv. 78). Las SEQ ID NO: 13 y 14 del documento D1 tienen 100% de identidad y cobertura respecto a las SEQ ID NO: 13 y 14 reclamadas en la solicitud, como se evidencia en los alineamientos 1 y 2.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
WO2017100236A1_13      GGTTAACACCATTCTTCAA      21
WO2015175510A1_13      GGTTAACACCATTCTTCAA      21
*****
```

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

```
1: WO2017100236A1_13  100.00  100.00
2: WO2015175510A1_13  100.00  100.00
```

Alineamiento 1 Entre la SEQ ID NO: 13 del documento D1 y la SEQ ID NO: 13 reclamada en la solicitud.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
WO2015175510A1_14      TTGAAGTAAATGGTGTTAACCAG  23
WO2017100236A1_14      TTGAAGTAAATGGTGTTAACCAG  23
*****
```

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

```
1: WO2015175510A1_14  100.00  100.00
2: WO2017100236A1_14  100.00  100.00
```

Alineamiento 2 Entre la SEQ ID NO: 14 del documento D1 y la SEQ ID NO: 14 reclamada en la solicitud.

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la composición farmacéutica divulgada en el documento D1 consiste en que comprende 50 mg u 80 mg de la molécula de ácido ribonucleico de doble cadena (ARNbc).

No se evidencia un efecto asociado a fijar una cantidad de 50 u 80 mg del ARNbc en la composición, puesto que no está probada la obtención de una composición que comprenda las cantidades reclamadas y las pruebas técnicas se dirigen a la evaluación

Resolución N° 76628

Ref. Expediente N° NC2018/0006590

de distintas dosis y regímenes de administración (Págs. 325 a 341, ejemplos 1 a 3 del radicado N° NC2018/0006590 del 26 de junio de 2018).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición farmacéutica conocida en D1 con el fin de obtener una composición alternativa?

Sin embargo, el incluir una cantidad de ARNbc de aproximadamente 70 mg en una composición, ya está divulgado en el documento D2 que se refiere a la administración subcutánea de un RNAi denominado ALN-AT3 (también conocido como AD-57213) que tiene una ED₅₀ (dosis terapéuticamente efectiva en 50% de la población) de aproximadamente 1 mg/kg (Pág. 1, Párr. 2), lo que implica que, para una persona con un peso promedio de 70 kg, la cantidad requerida es de 70 mg. Asimismo, el documento sugiere la aplicabilidad de la administración de esta molécula a personas con hemofilia (Pág. 2, Párr. 2).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir una cantidad de aproximadamente 70 mg del RNAi del documento D2 en la composición divulgada en el documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia. Más aún cuando el documento D1 ya sugiere la administración de una dosis de 1 mg/kg de la molécula AD-57213 (Pág. 89, ejemplo 1).

Adicionalmente, el documento D1 menciona que la composición comprende una solución no tamponada como solución salina o agua (Pág. 7, líneas 10 a 12, Pág. 109, Reivs. 43 y 44) y que la composición comprende una solución tampón de acetato, citrato, prolamina, carbonato o fosfato como PBS (Pág. 7, líneas 13 a 16, Pág. 109, Reivs. 45 a 47).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 9 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 no tienen nivel inventivo.

Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante argumenta que:

“(…) Ante ello, el solicitante discrepa respetuosamente y manifiesta que la dosis identificada por el examinador en D2 (es decir, “1 mg/kg”) se basa en el peso y no es la cantidad fija recitada en las reivindicaciones (es decir, 50 mg u 80 mg). Una “cantidad fija” significa que las cantidades recitadas (es decir, 50 mg u 80 mg) de la molécula de ARNbc recitada pueden utilizarse para tratar a un sujeto humano con hemofilia A o B, independientemente del peso del sujeto. Dadas las porciones de D1 y D2 identificadas por el examinador, un experto en la materia no habría estado motivado para fabricar una composición farmacéutica que comprendiera 50 mg u 80 mg de la molécula de ARNbc recitada.

Teniendo en cuenta lo anterior, es claro entonces que la persona normalmente versada en la materia, de acuerdo con las enseñanzas de D1 y D2, no llegaría a la

Resolución N° 76628

Ref. Expediente N° NC2018/0006590

presente invención, tal como se reclama en las nuevas reivindicaciones 1 a 9 presentadas junto con este memorial. Por lo tanto, la invención no es obvia en vista de las divulgaciones de los documentos D1 y D2, cumpliendo con el requerimiento del artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. (...)

Al respecto, esta Oficina se permite aclarar que los argumentos del solicitante se dirigen a la administración de cantidades fijas, lo que corresponde a una característica de un método de tratamiento, materia que no se considera patentable en virtud del literal d) del artículo 20 de la Decisión 486. Asimismo, cabe resaltar que una composición farmacéutica siempre comprende cantidades fijas de un principio activo, expresadas normalmente en términos de concentración y lo que se ajusta es el volumen que se administra a un paciente para alcanzar la dosis requerida, por lo que, la inclusión en la composición de una “cantidad fija” como la mencionada por el solicitante no implica una actividad inventiva.

De igual manera, es claro para esta Oficina que el solicitante pretende enmascarar un método de tratamiento al reivindicar una composición que comprende 50 u 80 mg de la molécula de ARNbc. En ese sentido, la descripción de la solicitud menciona en reiteradas ocasiones que “*el agente iRNA bicatenario se puede administrar al sujeto en una dosis fija de (...) aproximadamente 50 mg, (...) aproximadamente 80 mg, (...)*”, “*Los métodos incluyen administrar al sujeto una dosis fija aproximadamente 50 mg (...)*”, “*la presente invención proporciona usos de una dosis terapéuticamente efectiva, e.g. una dosis fija aproximadamente 50 mg (...)*” (Ver por ejemplo, Págs. 40, 41, 47, 48, 49, 56, 57, 97, 166, 170); lo cual es diferente a indicar que la composición comprende dicha cantidad de molécula de ARNbc, puesto que, no hay evidencia de la obtención de una composición como la reclamada y las cantidades de 50 y 80 mg son las dosis administradas al paciente.

De hecho, tampoco es evidente a partir de lo divulgado en la solicitud que la molécula de ARNbc se haya administrado haciendo parte de una composición: “*Veinticuatro voluntarios humanos sanos, en cohortes de 3:1 (activo:placebo), recibieron una dosis única de 0,03 mg/kg, 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,6 mg/kg o 1,0 mg/kg de AD-57213 (...)*”, “*(...) a seis pacientes inhibidores con Hemofilia A (n=5) o B (n=1) y que utilizan agentes de derivación (bypass) (BPAs) para el manejo de la hemorragia se les administró de manera subcutánea una dosis fija de 50 mg de AD-57213 mensualmente por tres meses (50 mg qM x 3); y a 10 pacientes con Hemofilia A y que utilizan agentes de derivación (BPAs) para el manejo de la hemorragia se les administró de manera subcutánea una dosis fija de 80 mg de AD-57213 mensualmente por tres meses (80 mg qM x 3) (...)*” (Ejemplos 1 y 2).

Frente al argumento del solicitante, según el cual una persona normalmente versada en la materia no llegaría a la presente invención siguiendo las enseñanzas de los documentos D1 y D2, esta Oficina se permite manifestar su desacuerdo, puesto que el documento D1 sí sugiere la administración de la molécula de ARNbc denominada AD-57213, que es la misma que se reclama en la presente solicitud, a una dosis única de 1 mg/kg (Pág. 89, línea 5, Ejemplo 1). Adicionalmente, el documento D2 señala que la dosis efectiva ED₅₀ para la misma molécula es de aproximadamente 1 mg/kg; de manera que, teniendo en cuenta un rango de peso promedio para humanos entre 50 y 100 kg, una persona

Resolución N° 76628

Ref. Expediente N° NC2018/0006590

normalmente versada en la materia se vería motivada a incluir entre 50 y 100 mg de la molécula en una composición, llegando de manera evidente a la materia reclamada. Por lo tanto, la invención reivindicada no cumple con el requisito de nivel inventivo.

Que de acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2018/0006590 el 01 de abril de 2022 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, se modifica el título de la invención el cual quedará de la siguiente manera: “COMPOSICIÓN QUE COMPRENDE UN ARN DE DOBLE CADENA INHIBIDOR DE LA EXPRESIÓN DE SERPINC1”.

En conclusión, teniendo en cuenta que los argumentos del solicitante no desvirtúan de manera alguna las objeciones a la patentabilidad ya sustentadas, el Superintendente de Industria y Comercio (E),

RESUELVE

ARTÍCULO 1: Denegar la patente de invención a la creación titulada “COMPOSICIÓN QUE COMPRENDE UN ARN DE DOBLE CADENA INHIBIDOR DE LA EXPRESIÓN DE SERPINC1”.

ARTÍCULO 2: Notificar el contenido de la presente resolución a GENZYME CORPORATION, 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 31 de octubre de 2022



Firmado digitalmente
por: JUAN CAMILO
DURAN TELLEZ
Fecha: 2022.10.31
17:00:46 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.