

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2050 de 5 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0010304

Señores

GENZYME CORPORATION

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “COMPOSICIONES DE ARNI DE SERPINC1 Y MÉTODOS DE USO DE LAS MISMAS”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2020/013811.

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 16 de enero de 2020.

PRIORIDAD: US, 62/793,020, 16 de enero de 2019.

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 09 de febrero de 2022 bajo el número NC2022/0001311, 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 farmacéuticas estables que tienen una mejor estabilidad, eficacia, durabilidad y facilidad de administración en comparación con otras composiciones que comprenden un agente de ARNdh que inhibe la expresión de un gen de Serpinc1, como tratamientos alternativos para sujetos que padecen un trastorno hemorrágico, tal como hemofilia.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea composiciones farmacéuticas estables que comprenden un agente de ácido ribonucleico de doble hebra (ARNdh) a una concentración de aproximadamente 50 mg/mL a aproximadamente 200 mg/mL y solución salina tamponada con fosfato (PBS) a una concentración de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 10 mM.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 09 de febrero de 2022 bajo el radicado N° NC2022/0001311.

Oficio N° 2050 de 5 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0010304

4. Reivindicaciones relativas a un uso

De conformidad con lo señalado en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina solo son patentables las invenciones de producto o de procedimiento.

En consecuencia la reivindicación 21 no se considera patentable, teniendo en cuenta que reclaman un uso. Aunque el preámbulo de la reivindicación reclame *“La composición farmacéutica, el vial o la jeringa (...)”*, estos se están caracterizando únicamente por su uso cuando se menciona *“(...) para inhibir la expresión de un gen de Serpinc1”*.

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: **“COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS ESTABLES QUE COMPRENDEN UN AGENTE DE ÁCIDO RIBONUCLEICO DE DOBLE HEBRA (FITUSIRAN) CON UTILIDAD EN EL TRATAMIENTO DE LA HEMOFILIA”**.

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, en las reivindicaciones 1, 2, 4 a 10, 12 a 17, 19 y 20, los términos: *“aproximadamente”*, *“sustancialmente”* y *“opcionalmente”*, son imprecisos, por lo cual, no permiten distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlos por términos precisos o rangos concretos.

Esta oficina informa que, las reivindicaciones 1 y 2 no son claras, ya que la frase *“(...) en donde el pH y la osmolalidad de la composición farmacéutica son adecuados para la administración subcutánea a un sujeto (...)”* no es una característica técnica esencial de una composición, dado que es indicio de método de tratamiento. Por lo tanto, se sugiere que se elimine dicha expresión, so pena de que estas reivindicaciones sean consideradas como un método de tratamiento y por lo tanto no patentable, de acuerdo con el Numeral

Oficio N° 2050 de 5 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0010304

d del Art. 20 de la Decisión 486 de 2000 de la CAN. Se sugiere caracterizar la composición por sus componentes y las proporciones en que se encuentran dentro del producto.

Esta oficina informa que, las reivindicaciones 2, 9, 10, 13 y 14 no se encuentran redactadas de forma adecuada, se sugiere que el preámbulo sea modificado para que en él se haga referencia al menos a una de las reivindicaciones precedentes, por ejemplo, de la siguiente manera: “La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por...”.

Esta oficina informa que, las reivindicaciones 2, 9, 10, 13, 14 no son claras porque son redundantes en su redacción, pues mencionan varias características que ya habían sido reclamadas en las reivindicaciones anteriores. Se sugiere mencionar en las reivindicaciones dependientes sólo las características adicionales o preferentes que no hayan sido mencionadas anteriormente.

Esta oficina informa que, las reivindicaciones 4 y 12 no son claras en su redacción, debido a que reclaman dos veces la misma información cuando mencionan que “(...) *en donde sustancialmente todos los grupos fosfodiéster y/o fosforotioato en la molécula comprenden un contraión de sodio, opcionalmente en donde todos los grupos fosfodiéster y/o fosforotioato en la molécula comprenden un contraión de sodio*”. Se sugiere retirar las frases redundantes y confusas de estas reivindicaciones.

Esta oficina informa que, las reivindicaciones 6, 7, 9, 10, 13, 14, 20 se refieren a las siguientes frases: “(...) *donde el pH de la composición está (...)*” (reiv. 6, 13, 14), “(...) *donde la osmolalidad de la composición está (...)*” (reiv 7), “(...) *donde el pH de la composición farmacéutica es de (...)* *donde la osmolalidad de la composición farmacéutica es de (...)*” (reiv. 9, 10) y “(...) *opcionalmente pH 7,0*”, las cuales son resultados a alcanzar y no definen la composición. Lo anterior debido a que, tanto el pH como la osmolaridad de una composición dependen de sus componentes y proporciones. Por lo tanto, la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta en la solicitud, sino todas las alternativas presentes o futuras que permitan llegar a ese resultado. Se sugiere reemplazar por las características técnicas esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto.

Esta oficina informa que, la reivindicación 15 no es clara porque menciona las siglas NLT y NMT, las cuales parecen ser la abreviación del inglés “No Less Than” y “No More Than”. Sin embargo, dado que la redacción de las reivindicaciones se encuentra en castellano, dichas siglas son redundantes y confusas. Se sugiere retirar dichas siglas de las reivindicaciones en cuestión.

Esta oficina informa que, la reivindicación 15 se refieren a las siguientes frases: “(...) *es estable hasta aproximadamente (...)* *meses cuando se almacena entre (...)*”, “(...) *comprende no menos de (NLT) aproximadamente (...)* *de área del dúplex y no más de (NMT) aproximadamente (...)* *de área de hebras sencillas (...)*”, las cuales son resultados a alcanzar y no definen la composición. Por lo tanto, la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta en la solicitud, sino todas las alternativas presentes o futuras que permitan llegar a ese resultado. Se sugiere reemplazar por las características técnicas esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto.

Oficio N° 2050 de 5 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0010304

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

6. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 16 de enero de 2019, 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	WO2017/100236	“Methods and compositions for treating a serpincl-associated disorder”	15 de junio de 2017

D1¹ divulga composiciones de ARNi, por ejemplo, ácido ribonucleico de doble hebra (ARNds), dirigidas al gen Serpinc1 y métodos para usar dicho ARNi, por ejemplo, ARNds, composiciones para inhibir la expresión de Serpinc1 y para tratar sujetos que tienen una enfermedad asociada a Serpinc1, por ejemplo, un trastorno hemorrágico, tal como hemofilia (Resumen).

7. 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.

7.1. 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 NC2022/0001311 del 09 de febrero de 2022) refiere a: *“Una composición farmacéutica, que comprende una molécula de ácido ribonucleico de doble hebra (ARNdh) a una concentración de aproximadamente 50 mg/mL a aproximadamente 200 mg/mL y solución salina tamponada con fosfato (PBS) a una concentración de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 10 mM (...)”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y el documento encontrado en el estado de la técnica:

¹ <https://patentimages.storage.googleapis.com/7a/a0/51/75e3928eca2757/WO2017100236A1.pdf>

Oficio N° 2050 de 5 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0010304

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Una composición farmacéutica, que comprende una molécula de ácido ribonucleico de doble hebra (ARNdh)	Composiciones de ARNi que afectan el complejo silenciador inducido por ARN (RISC). Escisión mediada por transcritos de ARN de un gen Serpinc1 para inhibir la expresión de un gen Serpinc1 (Descripción, pág. 2, lín. 29-31; Reiv. 36)
(ARNdh) a una concentración de aproximadamente 50 mg/mL a aproximadamente 200 mg/mL	una dosis fija de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 100 mg del agente de ácido ribonucleico bicatenario (ARNi) (Reiv. 1)
solución salina tamponada con fosfato (PBS) a una concentración de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 10 mM	la solución tampón es solución salina tamponada con fosfato (PBS) (Reiv. 41)
en donde la molécula de ARNdh comprende una hebra efectora que tiene la secuencia de nucleótidos 5'- GfsgsUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAf- 3' (SEQ ID NO: 941) y una hebra antisentido que tiene la secuencia de nucleótidos 5'- usUfsgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg - 3' (SEQ ID NO: 960)	la hebra sentido comprende 5' - GfsgsUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAf - 3' (SEQ ID NO: 13) y la hebra antisentido comprende 5'-usUfsgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg - 3' (SEQ ID NO: 14), (Reiv. 34)

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga composiciones de ARNi que afectan el complejo silenciador inducido por ARN (RISC). Particularmente, la escisión mediada por transcritos de ARN de un gen Serpinc1 para inhibir la expresión de un gen Serpinc1 (Descripción, pág. 2, lín. 29-31). Cabe aclarar que la molécula de ARNdh con SEQ ID NO: 941 y 960 que reclama la solicitud, consiste en fitusiran, la misma molécula de SEQ ID NO: 13 y 14 en D1.

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y la composición divulgada en D1, consiste en especificar que la concentración del buffer de fosfato es entre 1 mM a 10 mM.

No hay evidencia de que definir una concentración baja del buffer fosfato específicamente de 1 mM a 10 mM proporcione una composición con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que proporcionar una composición que no presente eventos tromboembólicos, que sea bien tolerada por los pacientes y que logre un efecto destacado sobre la generación de trombina ya había sido previsto en dicho documento (Descripción, pág. 145, lín. 4-8; pág. 146, lín. 14-25).

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

Sin embargo, se tiene por un lado que el empleo de un buffer fosfato para la preparación de la composición de fitusiran ya está divulgado en D1. Por otro lado, es de conocimiento general que se deba ajustar el pH y la osmolaridad de una composición inyectable para

Oficio N° 2050 de 5 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0010304

que sea adecuada para su administración, y de manera particular que la concentración del buffer fosfato en las inyecciones subcutáneas debe ser lo más bajo posible, especialmente hasta 10 mM para que sea adecuado².

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir un buffer fosfato a baja concentración en una composición de fitusiran a partir de lo divulgado en D1 y del conocimiento general, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 20 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.

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2017/100236	1 a 20	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

² Fransson J. *et al.* (10/1996). Local tolerance of subcutaneous injections. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*. Volumen 48(10). Páginas 1012-1015

Oficio N° 2050 de 5 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0010304



Oficio N° 2050 de 5 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0010304

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2021/0010304		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2020/013811		16 de enero de 2020							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
16/01/2019				X					
Solicitante									
GENZYME CORPORATION									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	21	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 20
Palabras clave utilizadas	fitusiran subcutaneous injection phosphate buffer, RNA interference (RNAi) therapeutic targeting the endogenous anticoagulant antithrombin, hemophilia, Serpinc1
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 31/713, C12N 15/113, A61P 7/04

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⁾
ISA STNext	⁽¹⁾ Pasi K. <i>et al.</i>	10/07/2017	-	-	A
Patbase	WO2017/100236	15/06/2017	1 a 20	Descripción, pág. 2, lín. 29-31 Reivindicaciones 1, 34, 36 y 41	X
	WO2012/074588	07/06/2012	-	-	A
STNext	⁽³⁾ Sehgal A. <i>et al.</i>	13/04/2015	-	-	A
Google Académico	⁽²⁾ Fransson J. <i>et al.</i>	10/1996	-	-	A
Google Patents	US9399775	26/07/2016	-	-	A
	WO2013/075035	23/05/2013	-	-	A
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)		⁽¹⁾ Pasi K. <i>et al.</i> (10/07/2017). Targeting of Antithrombin in Hemophilia A or B with RNAi Therapy; Protocolo Final. <i>The New England Journal of Medicine</i> . Volumen 377 (9). Páginas 819-828			
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.		⁽²⁾ Fransson J. <i>et al.</i> (10/1996). Local tolerance of subcutaneous injections. <i>The Journal of Pharmacy and Pharmacology</i> . Volumen 48(10). Páginas 1012-1015			
O		⁽³⁾ Sehgal A. <i>et al.</i> (13/04/2015). An RNAi therapeutic targeting antithrombin to rebalance the coagulation system and promote hemostasis in hemophilia. <i>Nature Medicine</i> . Volumen 21. Páginas 492-497			
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.					
⁽²⁾ Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.			“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos.		
“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.					



Oficio N° 2050 de 5 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0010304

“L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
Fecha del reporte de búsqueda: 29/01/2024	

