

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 24930

Ref. Expediente N° NC2020/0015314

Por la cual se otorga una Patente de Invención

LA 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 7 de diciembre de 2020 con el N° NC2020/0015314, por ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “COMPOSICIONES DE ARNI CONTRA EL ANGIOTENSINÓGENO (AGT) Y MÉTODOS PARA SU USO”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2019/032150 del 14 de mayo de 2019.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 921 el 19 de marzo de 2021, habiéndose presentado oposición por parte de TECNOQUIMICAS S.A., la cual una vez fue estudiada por esta Oficina, se estableció que no desvirtúa la patentabilidad del objeto en estudio como se analizará más adelante.

Análisis de la Oposición

Argumentaciones de TECNOQUIMICAS S.A.

El opositor manifiesta que: *“La solicitud colombiana en trámite NC2020/0015314 que se refiere a composiciones de ARNi que afectan a la escisión de transcriptos de ARN mediante el complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC) de un gen que codifica para angiotensinógeno (AGT)., no cumple los requisitos materiales para otorgársele el privilegio de patente de invención (...)”.*

En cuanto a la materia reclamada el opositor afirma que: *“Según el literal b) del Art. 15 de la D. 486, la solicitud no se considera una invención ya que se refiere a un agente de ácido ribonucleico de hebra doble (ARNdh) que se define por al menos 19 nucleótidos contiguos de una de las secuencias definidas, a partir de las SEQ ID NO: 1 y SEQ ID NO: 2, las cuales son secuencias de Homo Sapiens, como el mismo documento lo menciona.*

Dado que dichas secuencias, son parte de un ácido nucleico, en particular un ARN de humano, no pueden ser consideradas invenciones, ya que son parte de un compuesto natural y de acuerdo con su naturaleza obedecen a una simple caracterización”.

En lo referente a la claridad y concisión del capítulo reivindicatorio de la solicitud el opositor manifiesta que, el agente de ARN de doble hebra (ARNdh) reclamado abarca numerosas secuencias que lo definen, todas las cuales pueden no estar relacionadas funcionalmente entre sí y pueden tener variaciones técnicas en su actividad. Asimismo, no define correctamente las características técnicas, ya que el ARNdh reclamado podría tener cualquier modificación de nucleótidos, cada una con efectos o funcionalidades distintas dependiendo del nucleótido resultante, lo cual resulta en una falta de concisión debido al amplio número de opciones de modificación incluidas en el alcance. Además, la falta de

Resolución N° 24930

Ref. Expediente N° NC2020/0015314

especificación de las modificaciones nucleotídicas conlleva a una alta variabilidad en la funcionalidad biológica de la invención.

Adicionalmente, el opositor menciona que las reivindicaciones incluyen una definición amplia de cada hebra de la cadena, sin especificar los nucleótidos empleados. Tampoco se mencionan los nucleótidos que componen la sobreextensión en el extremo 3' ni su funcionalidad en la invención.

Igualmente, el opositor señala que las reivindicaciones no explican de manera precisa las características de la hebra que compone el agente ARNhd con respecto a su sentido de lectura (variando entre sentido o antisentido), dando como resultado una difícil comprensión en cuanto a su labor de codificación proteínica, lo cual posiblemente da como resultado uno o más efectos técnicos en la invención.

Por su parte, argumenta que las reivindicaciones referentes al agente ARNdh conjugado a un ligando no son claras al definir el ligando, puesto que, solo muestra su fórmula estructural más no define su parte técnica; además, no son claras las referencias a las letras X, O y S, así como en la elección de derivados del ligando GalNAc, abriendo la posibilidad de la elección de un componente o la combinación de varios derivados, dando como resultado posibles variaciones en funcionalidad biológica. Asimismo, no se describen adecuadamente los tipos de conectores del ligando al ARNhd ni los compuestos fosforotioato y metilfosfonato, lo que afecta la comprensión de la orientación de la cadena y la función de codificación proteínica.

Finalmente, las composiciones reivindicadas carecen de soporte completo en la descripción, ya que no se detallan los componentes ni el modo de acción inhibitorio de la formulación farmacéutica. Además, en el caso de los kits, estos no cuentan con el debido soporte ya que no se mencionan ni describen técnicamente los componentes de dichos kits.

En referencia al capítulo descriptivo, el opositor refiere que: *“La solicitud en su descripción menciona diferentes formas en que la invención puede ser usada para el tratamiento de patologías asociadas a la proteína AGT como lo es la hipertensión, enfermedad renal crónica, (...)”*

Teniendo en cuenta lo anterior, la solicitud incurre en una excepción a la patentabilidad como lo son los métodos de tratamiento tal como lo determina el Art. 20 literal (d) de la D. 486 (...). En este sentido, la solicitud no solo falta a los requisitos de claridad y concisión, soporte en la descripción y amplitud de materia, sino que además se define en términos de métodos de tratamiento los cuales no cumplen con los parámetros de aplicabilidad industrial.”

En cuanto a la novedad, el opositor manifiesta que: *“la publicación internacional WO2015179724, se encuentra relacionada con agentes RNAi, de doble cadena, que marcan el gen del angiotensinogeno (AGT), y métodos para emplear dichos agentes para el tratamiento de una enfermedad asociada, tal como la hipertensión (...)”*

El documento WO2015179724, enseña además las moléculas de RNAi, con secuencias idénticas a la enseñada por la solicitud en estudio, tal como la molécula de RNA de SEQ ID NO: 2 que comprende 19 nucleótidos contiguos, y que además comprende 19 aminoácidos contiguos de los nucleótidos 635 a 658 de la SEQ ID NO: 1 de la solicitud (...)

(...) las secuencias de ambos documentos de referencia son idénticas por lo que la solicitud no es novedosa.

Ahora bien, en cuanto a las porciones reivindicadas, se observa que la SEQ ID NO: 250 del documento citado, igualmente comprende 19 nucleótidos contiguos correspondientes a los

Resolución N° 24930

Ref. Expediente N° NC2020/0015314

nucleótidos 635 a 653 de la SEQ ID NO: 1 de la solicitud en donde T varía a U en la señal de transcripción de 19 nucleótidos (...)

Adicionalmente el documento WO2015179724 enseña modificaciones de las moléculas de siRNA, y sus conjugados, células, composiciones, y usos médicos, los cuales también son reclamados por la presente solicitud en estudio.

De esta forma, los agentes RNA reclamados, así como el conjugado con otros agentes, sus usos, vectores y composiciones farmacéuticas han sido anticipados por el documento WO2015179724 y por lo tanto la solicitud en estudio no cumple con el requisito de novedad”.

Finalmente, el opositor argumenta que la solicitud carece de nivel inventivo porque: “El documento WO2015179724 además de lo mostrado por el análisis de novedad, que los agentes de ARN pueden presentar de 19 a 21 nucleótidos consecutivos de la región 635 a 658 (...)

A pesar de que dicho documento no menciona una secuencia exacta que cumpla con la característica determinada en la longitud de la región reclamada, para un técnico medio versado en la materia, a partir de la indicación de las reivindicaciones y dado que las secuencias SEQ ID NO: 1 y SEQ ID NO: 2 de la solicitud, son idénticas a la anterioridad, seleccionaría cualquiera de las regiones de dichas secuencias en una longitud de 19 a 21 nucleótidos derivando de esta forma lo reivindicado”.

Respuesta del solicitante a argumentos de TECNOQUIMICAS S.A.

En respuesta a la oposición presentada el solicitante manifiesta que: “El solicitante aporta nuevo capítulo (sic) reivindicatorio conformado por 17 reivindicaciones, en el que se han realizado las siguientes modificaciones:

- *Se modificó la reivindicación 1 para limitar su alcance incluyendo las características técnicas esenciales de las anteriores reivindicaciones 7 y 9. El soporte para dicha modificación se encuentra, por ejemplo, en las tablas 2 y 5 por ejemplo dúplex AD-85481, y en las reivindicaciones originalmente presentadas 25 y 26.*
- *Se ha incluido las nuevas reivindicaciones 11 a 17. Las reivindicaciones 11, 12, 14 y 15 tienen el mismo soporte de la modificación a la reivindicación 1 anteriormente mencionado. El soporte para las reivindicaciones 13 y 16 se encuentra en la reivindicación 51 originalmente presentada, y el soporte para la nueva reivindicación 17 se encuentra en la reivindicación 78 originalmente presentada.*
- *Se han eliminado las reivindicaciones 2 a 20, 27 a 37, y 39 a 49.*
- *Se ha modificado la antigua reivindicación 51, ahora numerada 10, y tiene soporte en el último párrafo de la página 189.*

Estas modificaciones se ajustan al artículo 34 de la Decisión 486 de 2000, toda vez que no amplían el alcance de protección de la solicitud presentada originalmente y además encuentran soporte en la descripción de la solicitud”.

A continuación, respecto a las objeciones con relación a la claridad y concisión referidas por el opositor, el solicitante sostiene que: “(...) las modificaciones a las reivindicaciones presentadas han hecho que las secuencias reivindicadas sean la SEQ ID NO. 482 para la hebra sentido y SEQ ID No. 666 para la hebra antisentido, las cuales claramente están identificadas como secuencias artificiales, como se puede evidenciar en el listado de secuencias.

Resolución N° 24930

Ref. Expediente N° NC2020/0015314

(...)

En vista de todo lo anterior, está claro que, con base en el conocimiento general en la técnica en el momento de la invención y las enseñanzas en la descripción, un experto en la técnica encontrará que la invención reivindicada es clara y concisa y está completamente descrita y respaldada por las enseñanzas de la descripción”.

El solicitante respecto al documento trasladado como estado de la técnica más cercano menciona que, aunque la Publicación PCT N° WO2015179724 describe y habilita suficientemente todas las realizaciones descritas y reivindicadas en la misma, no enseña o sugiere la invención reivindicada en la presente solicitud, dado que, las reivindicaciones modificadas están orientadas a agentes de ARNdh que se dirigen a una porción específica de AGT y que tienen una secuencia de nucleótidos de cadena sentido y una secuencia de nucleótidos de cadena antisentido específicamente modificadas.

Puntualmente, menciona que las reivindicaciones modificadas, están dirigidas a un agente de ácido ribonucleico bicatenario (ARNdh), o una sal del mismo, para inhibir la expresión de angiotensinógeno (AGT) en una célula, que comprende una hebra sentido y una hebra antisentido. formando una región bicatenaria, en la que la hebra sentido comprende la secuencia de nucleótidos 5'-gsuscauCfaCfAfAfugagaguaca-3'(SEC ID NO: 482) y la hebra antisentido comprende la secuencia de nucleótidos 5' - usGfsuac(Tgn)cucauugUfgGfaugacsgsa-3' (SEC ID NO: 666), en la que a, g, c y u son 2'-O-metilo (2'-OMe) A, G, C y U, respectivamente; Af, Gf, Cf y Uf son 2' -fluoro A, G, C y U, respectivamente; s es un enlace fosforotioato; y (Tgn) es un isómero S del ácido nucleico glicólico de timidina (GNA).

Por lo tanto, argumenta que, aunque la publicación WO2015179724 describa y habilite completamente las invenciones descritas y reivindicadas en la misma, no enseña o sugiere agentes de ARNdh para inhibir la expresión de AGT que se dirigen a la porción específica de AGT y que comprenden la hebra sentido específicamente modificada y las secuencias de nucleótidos de hebra antisentido específicamente modificadas, según lo requerido por las reivindicaciones.

En conexión con lo anterior, el solicitante señala que la solicitud de patente de invención en cuestión es novedosa frente a las enseñanzas de la publicación WO2015179724. Además, una persona con conocimientos ordinarios en la técnica no tendría ninguna motivación ni una expectativa razonable de éxito para llegar a los agentes declarados basándose en las enseñanzas de dicha publicación.

También señala que, la no obviedad de la presente invención se evidencia además por las propiedades inesperadas y mejoradas asociadas con la invención reivindicada. En particular, la descripción proporciona ejemplos prácticos que demuestran que los agentes de ARNdh reivindicados que tienen las secuencias de nucleótidos de las hebras sentido y antisentido específicamente modificadas que se dirigen a AGT, es decir, el ARNdh denominado AD-85481, inhiben de forma potente y duradera la expresión de AGT *in vitro* e inhiben de forma potente y duradera la producción de proteína AGT *in vivo*.

Concluye que, es evidente que la publicación WO2015179724 no enseña o sugiere la invención reivindicada y, por lo tanto, no destruye la novedad de los agentes de ARNdh reclamados o hace que estos sean obvios.

Respuesta de la Oficina

En respuesta a la oposición presentada, esta Oficina se permite señalar, con relación a los argumentos del opositor relativos a la falta de claridad y concisión del objeto reivindicado en

Resolución N° 24930

Ref. Expediente N° NC2020/0015314

la presente solicitud, que mediante la presentación del capítulo reivindicatorio radicado bajo N° NC2023/0017199 el 12 de diciembre de 2023, se dieron por superadas todas las objeciones relativas al incumplimiento de dichos requisitos, porque se define el agente de ARNdh por sus características técnicas esenciales completas, correspondientes a su secuencia de nucleótidos y las modificaciones puntuales en cada posición, lo cual está sustentado en la descripción y, en consecuencia, se le asiste la razón al solicitante en que, las actuales reivindicaciones cumplen con lo estipulado en el artículo 30 de la Decisión 486.

De manera similar, en lo que respecta a los argumentos del opositor relativos a que la solicitud no se considera una invención según el literal b) del Art. 15 de la Decisión 486, se aclara que el actual capítulo reivindicatorio (radicado N° NC2023/0017199 de 12 de diciembre de 2023) no corresponde a material biológico tal y como se encuentra en la naturaleza porque, incluye secuencias con modificaciones químicas que no se presentan de forma natural y, por consiguiente, dichos argumentos son improcedentes para la materia actualmente reclamada.

De igual forma, se han eliminado todas las referencias relativas a métodos de tratamiento, por lo que las objeciones del opositor a este respecto se dan por superadas.

Por otra parte, con relación al documento referido por el opositor como antecedente que desvirtúa la novedad y el nivel inventivo de la presente solicitud:

- WO2015179724, que divulga agentes de ARNi de doble cadena, dirigidos al gen de la angiotensinógeno (AGT) (Resumen).

Luego de la revisión detallada del documento referido en la oposición, se encuentra que, la anterioridad señalada no divulga un agente de ácido ribonucleico de hebra doble (ARNdh) o una sal del mismo, que inhibe la expresión de angiotensinógeno (AGT) en una célula, el cual comprende una hebra sentido y una hebra antisentido que forman una región de hebra doble, en donde la hebra sentido comprende la secuencia de nucleótidos 5'-gsuscaucCfAcAfAfugagaguaca-3' (SEQ ID NO:482) y la hebra antisentido comprende la secuencia de nucleótidos 5'-usGfsuac(Tgn)cucauugUfgGfaugacsgsa-3' (SEQ ID NO:666), en donde a, g, c, y u son 2'-O-metilo A, G, C, y U, respectivamente; Af, Gf, Cf y Uf son 2'-flúor A, G, C, y U, respectivamente; s es una unión fosforotioato; y (Tgn) es un isómero S del ácido nucleico glicólico de timidina (GNA). Así como tampoco, el agente ARNdh que comprende un ligando, una célula aislada y una composición farmacéutica que comprende el agente ARNdh.

Ya que, como argumenta el solicitante, si bien el documento WO2015179724 pertenece al campo técnico de la invención, este no proporciona de manera específica el agente ARNdh reivindicado en la solicitud, así como tampoco, le sugiere y motiva a la persona normalmente versada en la materia para llegar a las secuencias específicas que comprenden las hebras sentido y antisentido del agente ARNdh reclamado. Asimismo, aunque la anterioridad divulgue modificaciones químicas de nucleótidos del ARNi, de ninguna manera este sugiere las posiciones puntuales y, por lo tanto, los efectos técnicos divulgados por la solicitud no serían esperados o predecibles con el simple hecho de modificar nucleótidos de una secuencia de ARN.

En conclusión, esta Oficina considera que, los argumentos de la sociedad opositora relativos al incumplimiento de los artículos 15, 20, 28 y 30 de la Decisión 486, no son procedentes para el actual capítulo reivindicatorio. Así mismo, la anterioridad referida por la sociedad opositora no afecta los requisitos de patentabilidad para las actuales reivindicaciones radicadas bajo N° NC2023/0017199 el 12 de diciembre de 2023 y, por lo tanto, la oposición no desvirtúa la patentabilidad de la presente solicitud.

Resolución N° 24930

Ref. Expediente N° NC2020/0015314

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 15894 de 28 de septiembre de 2023, 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° NC2020/0015314 el 12 de diciembre de 2023 respondió oportunamente el requerimiento formulado y bajo el N° NC2023/0017199 el 12 de diciembre de 2023, presentó las reivindicaciones 1 a 16 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 respecto a las objeciones realizadas mediante el Oficio N° 15894 de 28 de septiembre de 2023, las reivindicaciones 1 a 16 incluidas en el radicado N° NC2023/0017199 el 12 de diciembre de 2023 superan las objeciones por Artículo 30 de la Decisión 486 por falta de claridad y concisión porque se ha corregido y unificado la abreviatura del ácido ribonucleico de doble hebra (ARNdh), se han corregido los errores de dependencia, se eliminaron las frases redundantes y, se eliminó la materia referente a kits de partes.

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 16 incluidas en el radicado bajo el N° NC2023/0017199 el 12 de diciembre de 2023, cumplen los requisitos indicados en el considerando anterior, toda vez que, se refieren a un agente de ácido ribonucleico de hebra doble (ARNdh) o una sal del mismo, que inhibe la expresión de angiotensinógeno (AGT) en una célula, que difiere del estado de la técnica más cercano, WO2015179724, en que el ARNdh de la solicitud comprende una hebra sentido que comprende la secuencia de nucleótidos 5'-gsuscaucCfaCfAfAfugagaguaca-3' (SEQ ID NO:482) y la hebra antisentido comprende la secuencia de nucleótidos 5'-usGfsuac(Tgn)cucauugUfgGfaugacsgsa-3' (SEQ ID NO:666), en donde a, g, c, y u son 2'-O-metilo A, G, C, y U, respectivamente; Af, Gf, Cf y Uf son 2'-flúor A, G, C, y U, respectivamente; s es una unión fosforotioato; y (Tgn) es un isómero S del ácido nucleico glicólico de timidina (GNA).

Adicionalmente, estas diferencias no se encuentran sugeridas en el estado de la técnica y, como consecuencia de ello, se evidencian los siguientes efectos técnicos: (i) el agente ARNdh, denominado dúplex AD-85481, tiene la capacidad de inhibir la expresión de ARNm de AGT *in vitro* en células Hep3B (Pág. 259, Tabla 4, Ej. 2); (ii) el agente ARNdh AD-85481 a una sola dosis subcutánea de 0,3 mg/kg, 1 mg/kg o 3 mg/kg, inhibe de forma potente y duradera la expresión de la proteína AGT en suero de primates no humanos (Págs. 281 y 282, Ej. 4, Figs. 1A y 1B); (iii) el agente AD-85481 mejora la eficacia y duración del silenciamiento de la proteína AGT reduciendo aproximadamente 3 veces más que otro agente (dúplex AD-67327) identificado en el cribado *in vitro* y el cribado *in vivo* de ratones inducidos con AAV que expresan AGT humano (Págs. 281 y 282, Ej. 4, Fig. 1B); y, (iv) AD-85481 demuestra una potencia y durabilidad superior del silenciamiento de la diana AGT en un estudio de dosis múltiples en primates no humanos en comparación con AD-67327 (Págs. 281 y 282, Ej. 4, Fig. 1C).

Resolución N° 24930

Ref. Expediente N° NC2020/0015314

En consecuencia, las reivindicaciones 1 a 16 cumplen los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial establecidos en la normatividad citada en precedencia y esta Oficina encuentra procedente conceder para las mismas la patente solicitada.

Que de acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2020/0015314 el 18 de agosto de 2023 y teniendo en cuenta el objeto concedido, se modifica el título de la invención el cual quedará de la siguiente manera: “AGENTE DE ÁCIDO RIBONUCLEICO DE DOBLE HEBRA (ARNDH) QUE INHIBE LA EXPRESIÓN DEL ANGIOTENSINÓGENO (AGT)”.

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

RESUELVE

ARTÍCULO 1: Declarar infundada la oposición presentada por TECNOQUIMICAS 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:

“AGENTE DE ÁCIDO RIBONUCLEICO DE DOBLE HEBRA (ARNDH) QUE INHIBE LA EXPRESIÓN DEL ANGIOTENSINÓGENO (AGT)”

Clasificación IPC: C12N 15/113, A61K 31/713, A61P 9/00.

Reivindicaciones: 1 a 16 incluidas en el radicado bajo el N° NC2023/0017199 el 12 de diciembre de 2023, de acuerdo con el Anexo No. 1.

Titular: ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC.

Dirección: 675 WEST KENDALL STREET HENRI A. TERMEER SQUARE CAMBRIDGE, MA 02142, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.

Inventores: Donald FOSTER, Gregory HINKLE y Mark K. SCHLEGEL.

Prioridades N°: 14/05/2018, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/671,094.
12/03/2019, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/816,996.
5/09/2018, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/727,141.

Solicitud internacional N°: PCT/US2019/032150

Fecha: 14 de mayo de 2019.

Vigente desde: 14 de mayo de 2019

Hasta: 14 de mayo de 2039.

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 ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC., y en calidad de Opositor a TECNOQUIMICAS S.A.,

Resolución N° 24930

Ref. Expediente N° NC2020/0015314

advirtiendo que contra ella procede el recurso de reposición, ante la 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 20 de mayo de 2024

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



Firmado digitalmente
por: CIELO ELAINNE
RUSINQUE URREGO
Fecha: 2024.05.20
23:03:14 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.

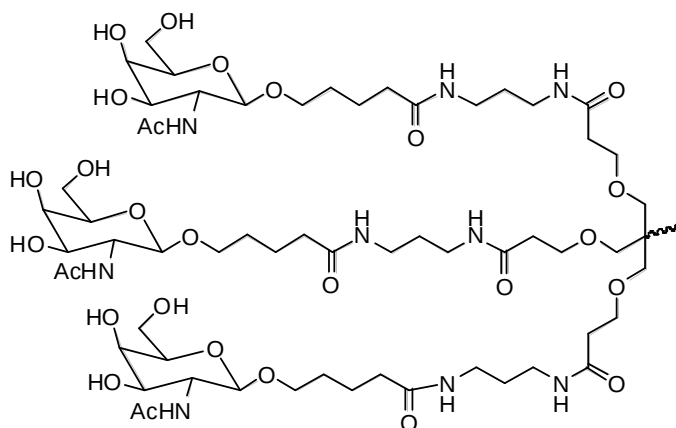
Resolución N° 24930

Ref. Expediente N° NC2020/0015314

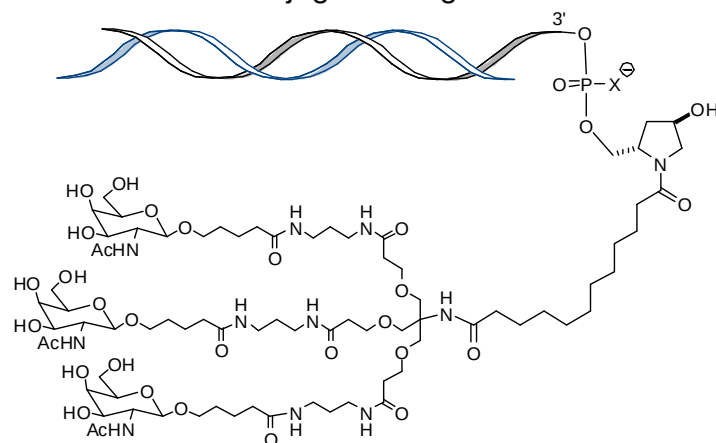
ANEXO No. 1

REIVINDICACIONES CONCEDIDAS

1. Un agente de ácido ribonucleico de hebra doble (ARNdh) o una sal del mismo, que inhibe la expresión de angiotensinógeno (AGT) en una célula, que comprende una hebra sentido y una hebra antisentido que forman una región de hebra doble, en donde la hebra sentido comprende la secuencia de nucleótidos 5'-gsuscauCfaCfAfAfugagaguaca-3' (SEQ ID NO:482) y la hebra antisentido comprende la secuencia de nucleótidos 5'-usGfsuac(Tgn)cucauugUfgGfaugacsgsa-3' (SEQ ID NO:666), en donde a, g, c, y u son 2'-O-metilo A, G, C, y U, respectivamente; Af, Gf, Cf y Uf son 2'-flúor A, G, C, y U, respectivamente; s es una unión fosforotioato; y (Tgn) es un isómero S del ácido nucleico glicólico de timidina (GNA).
2. El agente de ARNdh o una sal del mismo, de la reivindicación 1, que además comprende un ligando.
3. El agente de ARNdh o una sal del mismo, de la reivindicación 2, en donde el ligando está conjugado al extremo 3' de la hebra sentido del agente de ARNdh.
4. El agente de ARNdh o una sal del mismo, de las reivindicaciones 2 o 3, en donde el ligando es un derivado de N-acetilgalactosamina (GalNAc).
5. El agente de ARNdh o una sal del mismo, de la reivindicación 4, caracterizado porque el ligando es



6. El agente de ARNdh, o una sal del mismo, de la reivindicación 5, en donde el agente de ARNdh está conjugado al ligando como se muestra en el siguiente esquema

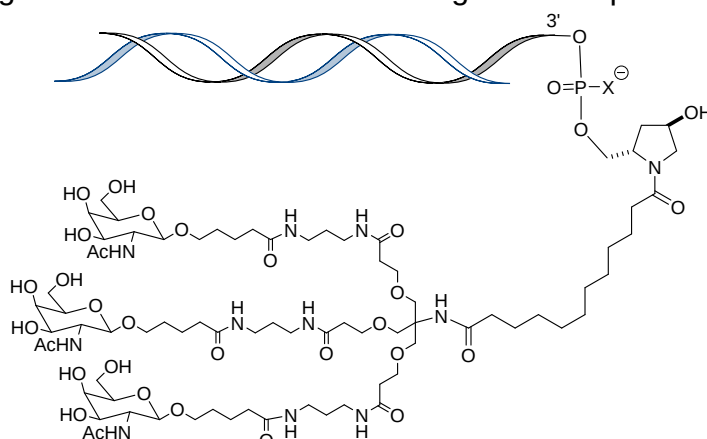


y, en donde X es O o S.

Resolución N° 24930

Ref. Expediente N° NC2020/0015314

7. El agente de ARNdh, o una sal del mismo, de la reivindicación 6, en donde X es O.
8. El agente de ARNdh, o una sal del mismo de la reivindicación 2, en donde el ligando es uno o más de los derivados de GalNAc unido a través de un conector monovalente, divalente, o trivalente ramificado.
9. Una célula aislada que contiene el agente de ARNdh o una sal del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
10. Una composición farmacéutica que comprende el agente de ARNdh o una sal del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
11. Un agente de ácido ribonucleico de hebra doble (ARNdh), o una sal del mismo, que inhibe la expresión de angiotensinógeno (AGT) en una célula, que comprende una hebra sentido y una hebra antisentido que forman una región de hebra doble, en donde la hebra sentido comprende la secuencia de nucleótidos 5'-gsuscauCfaCfAfAfugagaguaca-3' (SEQ ID NO:482) y la hebra antisentido comprende la secuencia de nucleótidos 5'-usGfsuac(Tgn)cucauugUfgGfaugacsgsa-3' (SEQ ID NO:666), en donde a, g, c, y u son 2'-O-metilo A, G, C, y U, respectivamente; Af, Gf, Cf y Uf son 2'-flúor A, G, C, y U, respectivamente; s es una unión fosforotioato; y (Tgn) es un isómero S del ácido nucleico glicólico de timidina (GNA); y en donde el extremo 3' de la hebra sentido está conjugado a un ligando como se muestra en el siguiente esquema:

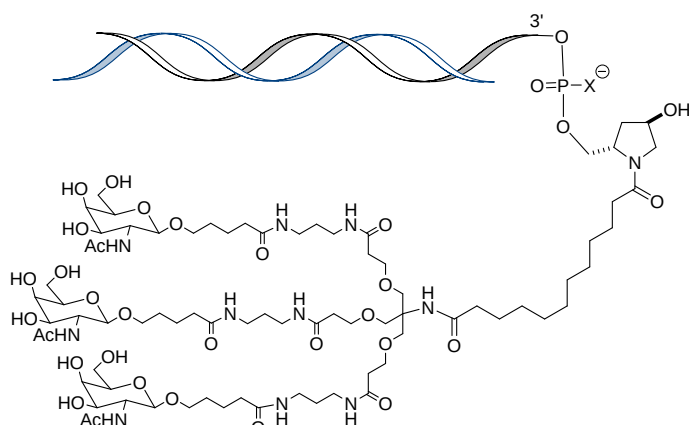


en donde X es O.

12. El agente ARNdh de la reivindicación 11, que está en forma de sal.
13. Una composición farmacéutica que comprende el agente ARNdh, o una sal del mismo, de las reivindicaciones 11 o 12, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
14. Un agente de ácido ribonucleico de hebra doble (ARNdh), o una sal del mismo, que inhibe la expresión de angiotensinógeno (AGT) en una célula, que comprende una hebra sentido y una hebra antisentido que forman una región de hebra doble, en donde la hebra sentido consiste en la secuencia de nucleótidos 5'-gsuscauCfaCfAfAfugagaguaca-3' (SEQ ID NO:482) y la hebra antisentido consiste en la secuencia de nucleótidos 5'-usGfsuac(Tgn)cucauugUfgGfaugacsgsa-3' (SEQ ID NO:666), en donde a, g, c, y u son 2'-O-metilo A, G, C, y U, respectivamente; Af, Gf, Cf y Uf son 2'-flúor A, G, C, y U, respectivamente; s es una unión fosforotioato; y (Tgn) es un isómero S del ácido nucleico glicólico de timidina (GNA); y en donde el extremo 3' de la hebra sentido está conjugado a un ligando como se muestra en el siguiente esquema:

Resolución N° 24930

Ref. Expediente N° NC2020/0015314



en donde X es O.

15. El agente ARNdh o una sal del mismo de la reivindicación 14, que está en forma de sal.
16. Una composición farmacéutica que comprende el agente ARNdh, o una sal del mismo, de las reivindicaciones 14 o 15, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.