



Superintendencia de
Industria y Comercio



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 75262

Ref. Expediente N° NC2020/0015685

Por la cual se deniega 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 14 de diciembre de 2020 con el N° NC2020/0015685, por NIPPON SHINYAKU CO., LTD., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “COMPOSICIÓN QUE COMPRENDE EL OLIGONUCLEÓTIDO ANTISENSO Y SU USO PARA EL TRATAMIENTO DE LA DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/JP2019/026393 del 26 de junio de 2019.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 925 el 30 de abril de 2021, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 9372 del 27 de mayo de 2024, 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° NC2020/0015685 del 26 de agosto de 2024, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 7 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”*.

Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 7 incluidas en el radicado bajo el N° NC2020/0015685 del 26 de agosto de 2024, no cumplen los requisitos indicados. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de nuevos agentes terapéuticos para el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne (DMD).

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea una composición farmacéutica para el tratamiento de un paciente humano con distrofia muscular de



Resolución N° 75262

Ref. Expediente N° NC2020/0015685

Duchenne, la cual comprende un oligómero antisentido que consiste en una secuencia de bases complementaria a una secuencia que consiste en nucleótidos en las posiciones 36 a 56 de la terminal 5´ del exón 53 de un gen de distrofina humana, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo, donde el tratamiento comprende la administración intravenosa al paciente humano del oligómero antisentido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo en una dosis de entre 40 mg/kg/semana inclusive y 80 mg/kg/semana inclusive.

Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 26 de junio de 2018, 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:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	EP2612917	“Antisense nucleic acid”	10 de julio de 2013
D2	WO2017213854	“Pharmaceutical composition comprising eteplirsen”	14 de diciembre de 2017

D1¹ divulga una composición farmacéutica que provoca la omisión del exón 53 en el gen de la distrofina humana con una alta eficacia (Resumen).

D2² divulga composiciones farmacéuticas que comprenden Eteplirsen en las que la concentración de Eteplirsen es aproximadamente 50 mg/mL de la composición farmacéutica (Descripción, pág. 2, lín. 8-9).

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.

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 (NC2020/0015685 del 26 de agosto de 2024) refiere a: *“Una composición farmacéutica que comprende un oligómero antisentido, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo en una concentración de 50 mg/ml, en donde el oligómero antisentido es Viltolarsen que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 3, y consiste en una secuencia de bases complementaria a una secuencia que consiste en nucleótidos en las posiciones 36 a 56 del extremo 5’ del exón 53 del gen de la distrofina humana o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo, en donde la composición farmacéutica es una solución acuosa que tiene un pH entre 7.0 y 7.5, en donde la composición farmacéutica no contiene tampón de fosfato”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

¹ <https://patentimages.storage.googleapis.com/49/8f/0a/b371ff721403ca/EP3543341A1.pdf>

² <https://patentimages.storage.googleapis.com/ed/fd/4e/956f9dc9a60c7c/WO2017213854A1.pdf>

Resolución N° 75262

Ref. Expediente N° NC2020/0015685

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Una composición farmacéutica que comprende un oligómero antisentido	Una composición farmacéutica para tratar la distrofia muscular, que comprende el oligómero antisentido (Reiv. 13)	Una composición farmacéutica, que comprende (Reiv. 1)
en una concentración de 50 mg/ml	la concentración del oligómero en la composición está en el rango de 0,1 nM a 100 µM (Descripción, pág. 19, párr. [0117])	50 mg/ml de Eteplirsen (Reiv. 12)
el oligómero antisentido es Viltolarsen que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 3	En donde la secuencia del oligómero antisentido consiste en una secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 35 (Reiv. 9)	Eteplirsen (Reiv. 1 y 12)
donde la composición farmacéutica es una solución acuosa que tiene un pH entre 7.0 y 7.5	Las condiciones óptimas para la composición son las "condiciones fisiológicas", especialmente un pH de 5 a 8, preferiblemente pH 7,4 (Descripción, pág. 8, párr. [0035])	el pH de la composición farmacéutica es aproximadamente 7,5 (Reiv. 13)
donde la composición farmacéutica no contiene tampón de fosfato	El vehículo de la formulación puede contener opcionalmente agentes de control de pH. Un experto en la materia puede elegir adecuadamente las condiciones de pH (Descripción, pág. 19, párr. [0118]-[0119])	Los kits también pueden contener etiquetas o prospectos de producto para Eteplirsen. Los kits también pueden incluir tampones para preparar soluciones. (Descripción, pág. 29, lín. 9-16) el pH de la composición farmacéutica se ajusta a aproximadamente pH 7,5 con NaOH, NF, HCl, NF o una combinación de los mismos (Descripción, pág. 28, lín. 5-7)

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 para el tratamiento de la distrofia muscular que comprende un oligómero antisentido que provoca la omisión del exón 53 en el gen de la distrofina humana, que consiste en una secuencia de nucleótidos complementaria a cualquiera de las secuencias que consisten en la 36 a 56 de la terminal 5´ del exón 53 del gen de la distrofina humana, o una de sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables, en donde la secuencia del oligómero antisentido consiste en una secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 35 (Reiv. 1, 12, 13).

El oligómero antisentido de la solicitud de SEQ ID NO: 3 presenta 100% de identidad y cobertura con el oligómero antisentido de SEQ ID NO: 35 divulgado en D1; como se observa en el alineamiento múltiple No 1.

Alineamiento 1: Entre la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 35 que caracteriza al oligómero antisentido de D1, y la secuencia de nucleótidos SEQ ID NO: 3 del oligómero antisentido de la solicitud.



Resolución N° 75262

Ref. Expediente N° NC2020/0015685

```
CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

EP_2612917_A1_35      CCTCCGGTTCTGAAGGTGTTC      21
WO_2020_004675_A1_3  CCTCCGGTTCTGAAGGTGTTC      21
                      *****

Percent Identity  Matrix - created by Clustal2.1

      1: EP_2612917_A1_35      100.00  100.00
      2: WO_2020_004675_A1_3  100.00  100.00
```

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y la composición divulgada en D1, consiste en especificar que la concentración oligómero antisentido que provoca la omisión del exón 53 es de 50 mg/mL y en que la composición no contiene un tampón de fosfato.

No hay evidencia de que definir específicamente la concentración oligómero antisentido o que la composición esté libre de un tampón, proporcione una composición con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la distrofia muscular (Descripción, pág. 18, párr. [0112]) (Reiv. 1, 12, 13) ya habían sido previstas en dicho documento.

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 tratar la distrofia muscular para proporcionar otra formulación alternativa?

Sin embargo, el definir una concentración de 50 mg/mL oligómero antisentido en una composición para un tratar la distrofia muscular de Duchenne ya está divulgado en D2 que se refiere a una composición farmacéutica que comprende Eteplirsén en la que la concentración de Eteplirsén es aproximadamente 50 mg/mL (Descripción, pág. 2, lín. 8-9), para el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne (DMD) (Reivindicación 15). Además, se aclara que sería parte de la experimentación de rutina de la persona versada en la materia la definición de la concentración efectiva del principio activo de la composición. Lo anterior sumado a que, D1 ya sugiere una concentración del oligómero en la composición que está en el rango de 0,1 nM a 100 µM, y que la relación en peso del portador/oligómero está entre 0,1 y 100, preferiblemente dentro del rango de 1 a 50, y más preferiblemente dentro del rango de 10 a 20 (Descripción, pág. 19, párr. [0117]).

Por otro lado, D1 enseña que el vehículo de la composición puede ser ajustado incluyendo o no agentes de control de pH (por ejemplo , ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y trietanolamina) (Descripción, pág. 19, párr. [0118]-[0119]); sin hacer obligatoria dicha característica. Sumado a lo anterior, D2 menciona kits que comprenden el principio activo en el que los tampones vienen por separado y se utilizan al momento final para administrar la composición (Descripción, pág. 29, lín. 9-16). Del mismo modo, D2 enseña que para ajustar el pH de la composición a 7,5 se pueden usar NaOH, NF, HCl, NF o una combinación de los mismos (Descripción, pág. 28, lín. 5-7), sin mencionar la inclusión de ningún tampón.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a definir una concentración de 50 mg/mL para el oligómero antisentido, sin el uso de un tampón de fosfato, como en D2 sobre la composición de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 menciona que las condiciones para la óptimas para la composición serían las "condiciones fisiológicas", especialmente un pH de 5 a 8, preferiblemente pH

Resolución N° 75262

Ref. Expediente N° NC2020/0015685

7,4 y una concentración de cloruro de sodio de 150 mM (Descripción, pág. 8, párr. [0035]). Haciendo los cálculos correspondientes con base en la masa molar del cloruro de sodio (NaCl) de 58,44 g/mol, dicha concentración equivaldría aproximadamente a 8,766 mg/mL, tal como en la reivindicación 2. Además, D1 menciona también que la composición comprende aditivos isotónicos (cloruro de sodio, glucosa, maltosa, lactosa, sacarosa, trehalosa), ajustadores de pH (ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y trietanolamina) (Descripción, pág. 19, párr. [0117]) y solventes como agua inyectable (Descripción, pág. 19, párr. [0118]), de igual manera que las reivindicaciones 5 a 7.

Adicionalmente, para el momento de la solicitud era de conocimiento general el estudio clínico NCT02740972³ en el que se evaluó la seguridad de una dosis alta (80 mg/kg) y baja (40 mg/kg) de NS-065/NCNP-01 (viltolarsen) que provoca la omisión del exón 53 administrada como infusión intravenosa en pacientes con distrofia muscular de Duchenne (DMD). En dicho estudio no se enseña la administración del viltolarsen con un tampón o algún tampón de fosfato, tal como en la reivindicación 3.

Por lo tanto, las reivindicaciones dependientes 2 a 7 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.

Respuesta a los argumentos del solicitante

En cuanto a la falta de claridad y concisión de las reivindicaciones

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la falta de claridad del capítulo reivindicatorio de la solicitud bajo estudio en donde manifestó que, *‘En este sentido, se considera que el término “inclusive” es claro para la persona versada en la materia, que entenderá que la reivindicación cubre un rango cercano específico de valores que incluye los límites superior e inferior mencionados en la misma. Sin embargo, para agilizar la tramitación de la solicitud, la reivindicación 2 se redactó de nuevo para eliminar el término “inclusive”’*.

Una vez analizados los documentos y argumentos presentados por el solicitante en su respuesta, esta Oficina aclara en primer lugar que se aceptan las modificaciones presentadas al capítulo reivindicatorio radicado bajo el N° NC2020/0015685 del 26 de agosto de 2024, ya que dicho capítulo reivindicatorio no amplía materia y cumple con lo requerido por el artículo 34 de la Decisión 486. En segundo lugar se aclara que, la objeción por falta de claridad del capítulo reivindicatorio, ha sido superada en la medida que se retiró el término *“inclusive”* de la reivindicación 2, que restaba claridad a la reivindicación.

En cuanto a la falta de nivel inventivo

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la falta de nivel inventivo de la solicitud bajo estudio en donde manifestó en primera medida que, *“En este sentido, se desea manifestar que, contrario a las afirmaciones del examinador, el pH es una característica técnica de la composición reivindicada. Como comprenderá una persona versada en la materia, el pH es un valor que refleja la concentración de iones [H+], es*

³ ClinicalTrials.gov. (15/04/2016). NCT02740972: Safety and Dose Finding Study of NS-065/NCNP-01 in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy (DMD). Recuperado de: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02740972>

Resolución N° 75262

Ref. Expediente N° NC2020/0015685

decir, define la concentración de un componente esencial de la composición reivindicada". Agregó el solicitante que, "(...) D1 sólo proporciona una enseñanza no específica que no se refiere a las características mencionadas en las reivindicaciones, y que no sería suficiente para indicar la persona versada en la materia cómo llegar a la composición reivindicada" y que, "(...) D1 no enseña una solución acuosa de Viltolarsen que tenga un pH de 7.0 a 7.5, que no comprenda tampón de fosfato, como se reivindica actualmente".

No obstante, esta Oficina se permite indicar que la falta de nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 7 aún continúa siendo pertinente, en la medida que en relación al primer argumento, se tiene que el hecho de que el pH sea un parámetro técnico no implica automáticamente que su definición aporte nivel inventivo si ya es conocido en el estado de la técnica. Primero, D1 menciona explícitamente que las condiciones fisiológicas para la unión del oligómero incluyen un rango de pH de 5 a 8, con una preferencia por un pH de 7,4 (Descripción, pág. 8, párr. [0035]). Estas condiciones se aplican a la composición divulgada en D1, que comprende el Viltolarsen. Por lo tanto, el rango de pH reivindicado (7.0 a 7.5) no es más que una variante dentro de los límites ya conocidos, lo cual se considera experimentación rutinaria para una persona versada en la materia.

Segundo, D2 enseña una composición similar con Eteplirsén que tiene un pH de 7.5, similar a lo que se reclama en la solicitud y en D1, por lo que dicho margen de pH sería de esperarse para composiciones farmacéuticas en este campo técnico. Además, como se mencionó anteriormente, D1 menciona que las condiciones fisiológicas, como la temperatura y el pH, se establecen para mimetizar el entorno *in vivo*, lo cual es una práctica estándar en el desarrollo de este tipo de composiciones farmacéuticas. Por lo tanto, seleccionar un pH dentro de un rango conocido no es suficiente para conferir un nivel inventivo.

En segunda medida el solicitante argumentó que, "(...) el valor de pH de la composición farmacéutica está en el intervalo de pH 7,0 a 7,5, lo que demuestra una mejora en la estabilidad (...)" y que, "(...) nada en D1 enseña una composición que no contenga tampón de fosfato, y D2 sí enseña a incluir fosfato potásico monobásico/dibásico, no hay pruebas de que las referencias citadas hubieran dirigido a una persona versada en la materia a modificar cualquier composición Viltolarsén previamente conocida no incluyendo ningún tampón de fosfato, y mucho menos que la eliminación del tampón de fosfato no tuviera un impacto perjudicial en la composición". Concluyó resaltando que, "(...) la persona versada en la materia no habría sido dirigida a hacer una composición Viltolarsén sin un tampón fosfato (por ejemplo, eliminando el tampón de fosfato salino de la composición enseñada en D2)".

Respecto al segundo argumento del solicitante se aclara que, como se explicó previamente, el documento D1 no limita el uso de aditivos específicos como tampones, sino que deja abierta la posibilidad de que la persona versada en la materia seleccione componentes adicionales según las necesidades específicas de la composición. Específicamente, D1 menciona que los expertos en la técnica pueden ajustar las condiciones del pH, así como añadir o no componentes como tampones u otros aditivos, según el objetivo de la formulación (Descripción, pág. 19, párr. [0119]).

Adicionalmente, el ensayo clínico NCT02740972, que evalúa la seguridad y eficacia de Viltolarsén, demuestra que se puede utilizar este oligómero sin la necesidad de incluir un tampón de fosfato en la formulación, lo que conllevaría que dichas composiciones presenten una estabilidad esperada como la que demuestra el solicitante. De modo que, dicho argumento se centra en la demostración de las propiedades de una composición que ya se sugería en el estado de la técnica. Esto implica que la eliminación del tampón

Resolución N° 75262

Ref. Expediente N° NC2020/0015685

fosfato no es crítica para la funcionalidad o estabilidad de la composición, como lo argumenta el solicitante. De hecho, la ausencia del tampón no afecta negativamente la eficacia clínica del Viltolarsen, lo que refuerza que su exclusión sería una decisión de diseño rutinaria basada en los resultados de ensayos y no en un avance técnico inesperado.

Por último el solicitante mencionó que, *“(...) se desea mencionar que, contrario a las afirmaciones del examinador, esta deficiencia no se subsana con la divulgación del ensayo clínico NCT02740972, ya que no hay pruebas de que la composición de dicho ensayo clínico no comprenda un tampón de fosfato. De hecho, la información disponible de dicho ensayo clínico no hace referencia a las características de la composición, por lo que no habrá ninguna sugerencia real de no incluir un tampón de fosfato en la composición. De hecho, si la persona versada en la materia estudiara la divulgación de D1 y D2, habría producido una composición que incluía un tampón de fosfato, ya que no había ninguna sugerencia de no incluirlo”*.

Finalmente, se aclara que, es fundamental destacar que el ensayo clínico no sugiere ni exige la inclusión de un tampón de fosfato, lo que indica que este componente no es esencial ni está implícitamente requerido para la composición de Viltolarsen, de modo que no hay razón para asumir que los tampones deban estar presentes en la formulación final. Ahora bien, como se ha venido discutiendo, tanto D1 como D2 proporcionan información detallada sobre composiciones farmacéuticas que incluyen o pueden incluir tampones, pero también permiten opciones flexibles para que un experto en la materia seleccione o excluya componentes como los tampones de fosfato. D1 específicamente menciona que la composición puede incluir opcionalmente aditivos como ajustadores de pH o solventes, sin requerir explícitamente un tampón de fosfato. Esto le da a la persona versada en la materia la libertad de omitir el tampón en función de los resultados clínicos o de estabilidad obtenidos durante el desarrollo de la composición, por lo mismo tales argumentos son insuficientes para otorgar la patente solicitada.

Que de acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2020/0015685 el 08 de noviembre de 2023 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 EL OLIGONUCLEÓTIDO ANTISENTIDO VILTOLARSEN, UN AGENTE DE TONICIDAD, UN AJUSTADOR DE PH Y UN DISOLVENTE”.

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

RESUELVE

ARTÍCULO 1: Denegar la 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:

“COMPOSICIÓN QUE COMPRENDE EL OLIGONUCLEOTIDO ANTISENTIDO VILTOLARSEN, UN AGENTE DE TONICIDAD, UN AJUSTADOR DE PH Y UN DISOLVENTE”

Resolución N° 75262

Ref. Expediente N° NC2020/0015685

ARTÍCULO 2: Notificar el contenido de la presente resolución a NIPPON SHINYAKU CO., LTD. advirtiéndole 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 29 de noviembre de 2024

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



Firmado digitalmente
por: CIELO ELAINNE
RUSINQUE URREGO
Fecha: 2024.11.29
12:01:16 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.