



Superintendencia de
Industria y Comercio



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 75274

Ref. Expediente N° NC2021/0004463

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 9 de abril de 2021 con el No. NC2021/0004463, por AMRYT GENETICS LTD., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA LA TRANSFECCIÓN DE CÉLULAS", que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2019/056151 del 14 de octubre de 2019.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial No. 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 No. 4967 de 8 de marzo 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 No. NC2021/0004463 de 23 de julio del 2024, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 38 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 38 incluidas en el radicado bajo el No. NC2021/0004463 de 23 julio de 2024, 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 proporcionar sistemas poliméricos para lograr una transfección de genes altamente segura y eficaz.



Resolución N° 75274

Ref. Expediente N° NC2021/0004463

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona polímeros ramificados que son útiles, por ejemplo, para aplicaciones de terapia génica como agentes de transfección de ácidos nucleicos seguros y no tóxicos.

Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

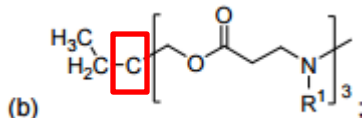
En virtud de lo dispuesto en el artículo 30, de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina que señala:

“Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. Las reivindicaciones podrán ser independientes o dependientes. Una reivindicación será independiente cuando defina la materia que se desea proteger sin referencia a otra reivindicación anterior. Una reivindicación será dependiente cuando defina la materia que se desea proteger refiriéndose a una reivindicación anterior. Una reivindicación que se refiera a dos o más reivindicaciones anteriores se considerará una reivindicación dependiente múltiple”.

Las reivindicaciones presentan las siguientes observaciones:

La reivindicación 1 no es clara porque reclama el polímero en base a tres subunidades a, b, c, sin embargo, no se especifica el orden en el cual se encuentran distribuidas o en su defecto el porcentaje de cada uno de ellos en el polímero final.

La reivindicación 1 no es clara debido a que la subunidad b no especifica el tipo de sustituyentes del carbono que se encuentra inmediatamente antes del paréntesis aquí indicado con color rojo, por lo tanto, no es posible definir el alcance de la invención.



Las reivindicaciones 2-33 no son claras debido a que mencionan particularidades de la invención que no se encuentran contenidas en la reivindicación independiente, generando incoherencia entre las reivindicaciones dependientes y la reivindicación independiente 1.

Las reivindicaciones 37 y 38 carecen de claridad, ya que una composición debe definirse por sus características específicas y no mediante procedimientos generales y poco precisos que se aplican a ella.

Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 12 de octubre 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:

Resolución N° 75274

Ref. Expediente N° NC2021/0004463

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	US20170216455	“HYPERBRANCHED POLY (β-AMINO ESTER) FOR GENE THERAPY”	03 de agosto de 2017
D2	Huang, <i>et al.</i> ACS Macro Lett	“Star Poly(β-amino esters) Obtained from the Combination of Linear Poly(β-amino esters) and Polyethylenimine”	15 de mayo de 2017

D1¹ divulga polímeros ramificados que se utilizan en aplicaciones de terapia génica como agentes de transfección de ácidos nucleicos. En particular, la invención proporciona polímeros ramificados hiperdigeribles que pueden ser utilizados en la entrega génica y que ofrecen eficiencias de transfección mejoradas que, al mismo tiempo, son seguros y no tóxicos (Resumen).

D2² enseña la síntesis de un nuevo tipo de poli(β-amino ésteres) con forma de estrella con polietilimina (PEI) de bajo peso molecular como núcleo y ésteres poliamino lineales (LPAE) como brazos, los polímeros en estrella han demostrado su superioridad en una variedad de aplicaciones biomédicas, como la administración de fármacos/genes, los resultados sugieren que el polímero en estrella es un vector de administración génica no viral prometedor. (Resumen).

Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

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, el producto reclamado en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación independiente 1 está referida “Un poliplejo que comprende: (...)”. (Radicado No. NC2021/0004463 de 23 de julio del 2024)

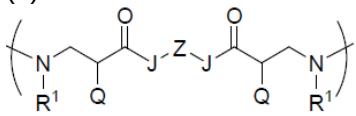
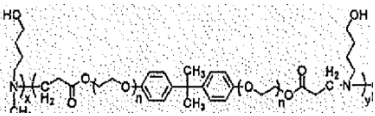
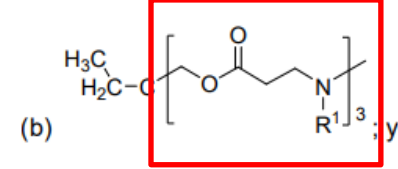
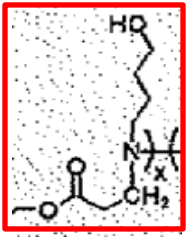
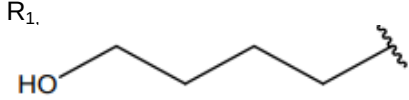
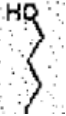
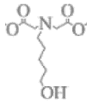
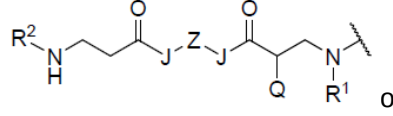
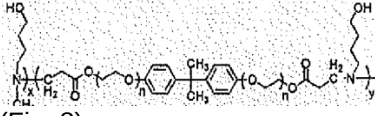
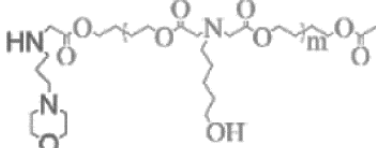
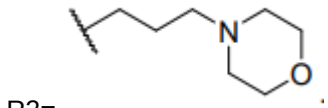
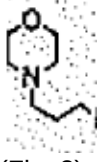
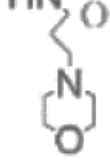
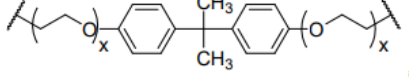
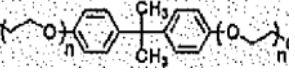
La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación independiente 1, y las reveladas en los documentos D1 y D2 que representan el estado de la técnica:

¹<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/051587799/publication/US2017216455A1?q=pn%3DUS2017216455A1>

² Huang, Xiaobei & Zhou, Dezhong & Zeng, Ming & Alshehri, Fatma & Li, Xiaolin & O'Keeffe Ahern, Jonathan & Gao, Yongsheng & Pierucci, Luca & Greiser, Udo & Yin, Guangfu & Wang, Wenxin. (2017). Star Poly(β-amino esters) Obtained from the Combination of Linear Poly(β-amino esters) and Polyethylenimine. ACS Macro Letters. 6. 575-579. <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acsmacrolett.7b00319>

Resolución N° 75274

Ref. Expediente N° NC2021/0004463

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Un polipéptido que comprende:	Un polipéptido que comprende: (Párr. 0060)	Un polipéptido que comprende: (Pág. 577, Fig. 1)
un componente de ácido nucleico nanoplásmido, un minicírculo o un sistema de edición genética	ADN (Plásmido de luciferasa de <i>Gaussia princeps</i> secretado por células (pCMV-GLuc)) (Párr. 0060)	ADN (Pág. 577, Fig. 1)
Un polímero	poli(β-aminoéster) altamente ramificado HPAE: (Párr. 0060, Fig. 8)	PEI-g-PAE: (Pág. 577, Fig. 1)
(a) 	 (Fig. 8)	-
(b) 	 (Fig. 8)	-
R1. 	 (Fig. 8)	 (Fig. 1 Pág. 576)
(c) 	 (Fig. 8)	 (Fig. 1 Pág. 576)
R2= 	 (Fig. 8)	 (Fig. 1 Pág. 576)
J = O	O (Fig. 8)	O (Fig. 1 Pág. 576)
Z, =  x es 1-1000	 n= no especifica, mínimo 1 correspondiente al sustituyente en la fórmula (Fig. 8)	-

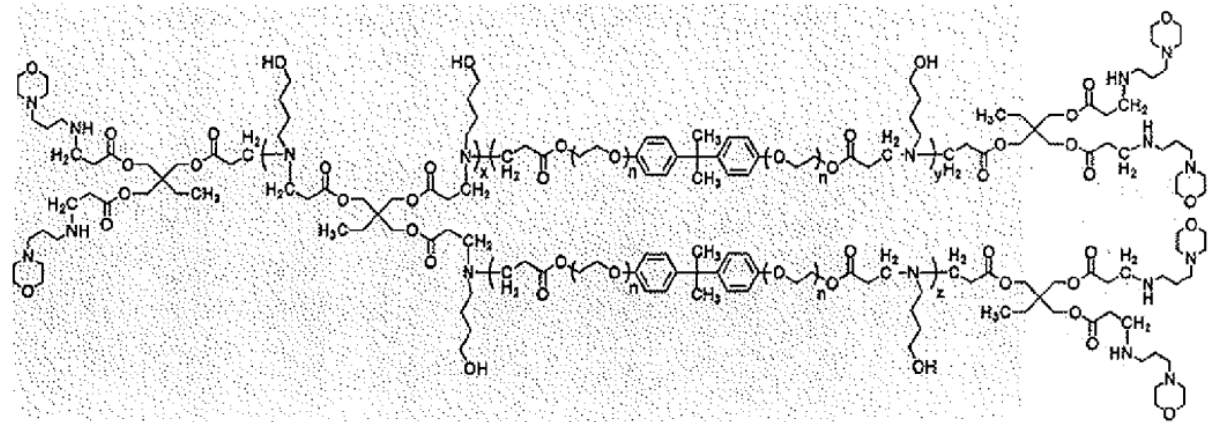


Resolución N° 75274

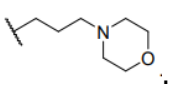
Ref. Expediente N° NC2021/0004463

Q = H,	H	H
	(Fig. 8)	(Fig. 1 Pág. 576)

D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 79 porque divulga poliplejos que se formaron mediante la interacción electrostática entre el ADN y el HPAE, de estructura (Párr. 0055, 0060, Fig. 8):

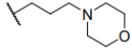


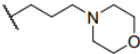
La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 79 y el poliplejo divulgado en D1 consiste en modificar el bloque (c) en el polímero empleado incluyendo un R2



No hay evidencia de que el modificar específicamente el bloque (c) y el incluyendo un radical R2 en el polímero empleado, proporcione un poliplejo con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que proporcionar poliplejos útiles para terapias de transfección genética, ya había sido previsto en dicho documento (Párr. 0008).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el poliplejo conocido en D1 con el fin de obtener un poliplejo alternativo?

Sin embargo, modificar los bloques en el poliplejo empleado R2 , ya está divulgado en D2 que se refiere a poliplejos que se formaron empleando ADN y el polímero PEI-g-PAE, de estructura: (Fig. 1 Pág. 577-578, Información de soporte) donde se

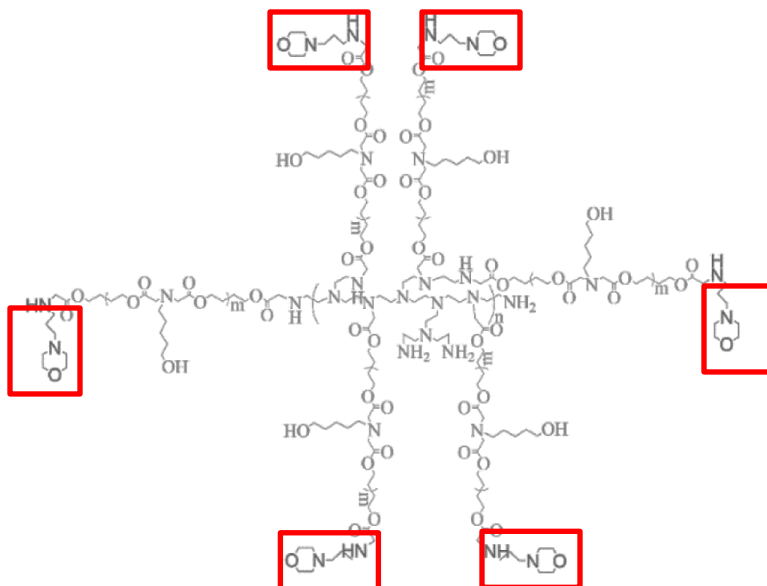
observa a R2  unido a diferentes terminaciones del polímero.

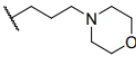


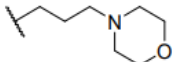
Superintendencia de
Industria y Comercio

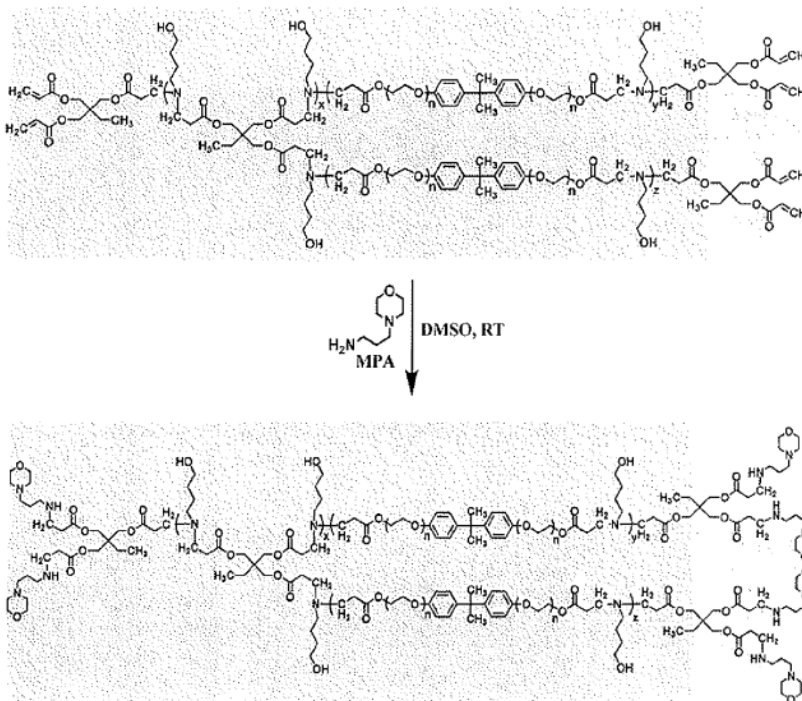
Resolución N° 75274

Ref. Expediente N° NC2021/0004463



En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a modificar el bloque (c) con el radical R2  de D2, en el polímero empleado en el poliplejo de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Igualmente, D1 también enseña que los dobles enlaces de las moléculas precursoras pueden ser modificados con R2  de acuerdo con la siguiente reacción.



También, D2 enseña que la condensación efectiva del ADN por parte de un polímero para formar poliplejos nanoescala y cargados positivamente es la condición previa para un vector de entrega génica. Los resultados obtenidos de los ensayos mostraron que la unión relativa del ADN con PEI-g-PAE fue superior al 90% cuando se aplicaron relaciones de peso (w/w) de polímero/ADN de 10:1 y 20:1 (Figura S2). La unión y condensación del ADN



Resolución N° 75274

Ref. Expediente N° NC2021/0004463

para formar poliplejos nanoescala se lleva a cabo principalmente mediante interacciones electrostáticas. La buena capacidad de protonación de las múltiples aminas terminales de PEI-g-PAE puede aumentar significativamente la carga positiva y, por lo tanto, condensa el ADN en poliplexos de 220 a 350 nm con un potencial zeta de +12 a +13 mV (Pág. 577).

Adicionalmente D1 divulga polímeros ramificados que se utilizan en aplicaciones de terapia génica como agentes de transfección de ácidos nucleicos. En particular, la invención proporciona polímeros ramificados hiperramificables que pueden ser utilizados en la entrega génica y que ofrecen eficiencias de transfección mejoradas que, al mismo tiempo, son seguros y no tóxicos también describe la síntesis y caracterización de poli(β -aminoéster) hiperramificado para la administración eficaz de genes para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la genética, asimismo se indica que los vectores sintetizan mediante la adición de Michael con monómeros de triacrilato y monómeros de amina para producir poli(β -aminoéster) hiperramificado (HPAE). Los HPAE están compuestos de triacrilato de trimetilolpropano (TMTPA), diacrilato de etoxilato de bisfenol A (BE), 4-amino-1-butanol (S4) y 3-morfolinopropilamina (MPA). La condensación del ADN se logra mediante la protonación de la amina terciaria bajo un valor de pH ácido. La estructura hiperramificada otorga a los HPAE múltiples grupos funcionales sinérgicos, finalmente la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un éster poli-beta amino como se definió anteriormente. La composición farmacéutica puede comprender un polinucleótido y un éster poli-beta amino como se define en este documento. (Resumen y capítulo descriptivo).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 38 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al producto de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

Asimismo, se señala que la composición farmacéutica reclamada en la reivindicación 34 no tiene nivel inventivo, porque los componentes de una cantidad eficaz de un poliplejo de cualquiera de las reivindicaciones 2-33, en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable; están sugeridos en el estado de la técnica (D1, Párr. 0011, 0060, Fig. 8, Rev. 17- 18; D2, Fig. 1 Pág. 576-577. Información de soporte) y porque no hay evidencia del efecto técnico logrado por el producto reivindicado.

Las reivindicaciones dependientes 35-38 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al producto de la reivindicación 34, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos con relación a nivel inventivo

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación nivel inventivo el solicitante argumenta: *“El examinador establece en su concepto técnico que las antiguas reivindicaciones 1-136 no cumplirían con el requisito de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas combinadas de los documentos D1 (US20170216455) y D2 (Huang, et al. ACS Macro Lett). Con respecto, a lo anterior, me permito resaltar las disposiciones del artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, que establecen que “se considerará que la 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”. Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo NO es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. Por el contrario, el análisis de nivel*



Resolución N° 75274

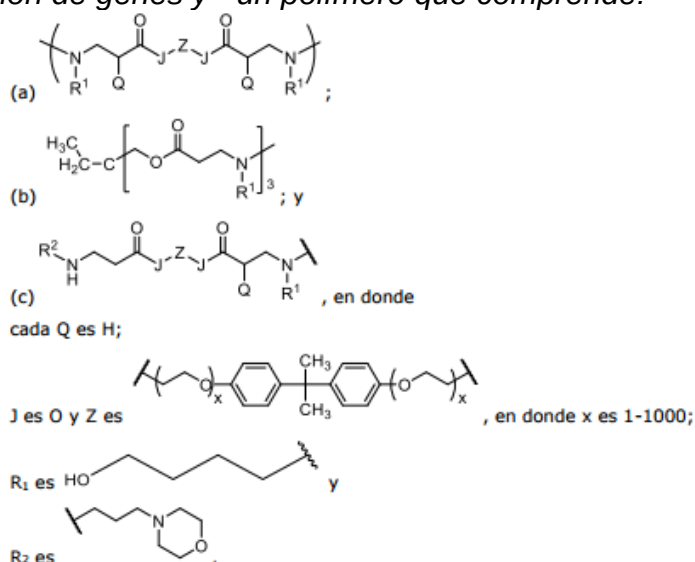
Ref. Expediente N° NC2021/0004463

inventivo debe demostrar la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace necesario demostrar que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

Ahora bien, dichas condiciones no se cumplen para la presente solicitud, pues, tal como se mostrará más adelante, las enseñanzas del estado de la técnica representadas en los documentos D1 y D2, no divulgan ni sugieren la invención con todas las características técnicas mencionadas en las reivindicaciones adjuntas, y, por lo tanto, la materia reclamada es inventiva a la luz del arte previo.

Las características de la materia reclamada En primer lugar, el solicitante desea resaltar que el capítulo reivindicatorio ha sido drásticamente modificado, y ahora se refiere a un poliplego que comprende:

- un componente de ácido nucleico seleccionado entre un nanoplásmido, un minicírculo o un sistema de edición de genes y - un polímero que comprende:



“La materia reclamada es inventiva a la luz de la divulgación de D1 y D2.

Ahora bien, contrario a los poliplegos reclamados, los poliplegos de D1 no comprenden un componente de ácido nucleico como se reclama:

En este sentido, el solicitante desea resaltar que el párrafo [0060], citado por el examinador, menciona: “Para la determinación del tamaño y del potencial zeta, se utilizó el plásmido pCMVGLuc. Los poliplegos se formaron a través de la interacción electrostática entre el ADN y el HPAE. Brevemente, primero se disolvió el HPAE en DMSO a 100 mg/ml. Se diluyeron 2 µg de ADN en 100 µl de tampón de acetato de sodio (pH 5,2 ± 0,1, 0,025 M). De acuerdo con la relación de peso (p/p) de HPAE/ADN, la solución de DMSO de HPAE requerida se diluyó a 100 µl con tampón de acetato de sodio y luego se agregó a la solución de ADN, se agitó en vórtex y se mantuvo quieta durante 10 minutos. Luego, se realizó la determinación del tamaño del poliplego en un Zetasizer de Malvern Instruments (Nano-2590) con un ángulo de dispersión de 90 °C. Para la determinación del potencial zeta, los poliplegos se prepararon como se indicó anteriormente y se diluyeron a 800 µl con tampón de acetato de sodio y luego se determinó el potencial zeta en el mismo equipo. Todas las determinaciones se repitieron al menos cuatro veces” (Traducción simple párrafo [0060]).

Por lo tanto, el documento D1 no menciona poliplegos que comprenden un componente de ácido nucleico seleccionado de un nanoplásmido, un minicírculo o un sistema de edición genética, como se menciona en la nueva reivindicación 1.”

Esta Oficina se permite indicar que la falta nivel inventivo de la solicitud se mantiene tal como se indica en el capítulo correspondiente en este Oficio, revisados los argumentos



Resolución N° 75274

Ref. Expediente N° NC2021/0004463

específicos del solicitante, el problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar sistemas poliméricos para lograr una transfección de genes altamente segura y eficaz. D1 divulga polímeros ramificados que se utilizan en aplicaciones de terapia génica como agentes de transfección de ácidos nucleicos. En particular proporciona polímeros ramificados hiperdigeribles que pueden ser utilizados en la entrega génica y que ofrecen eficiencias de transfección mejoradas que, al mismo tiempo, son seguros y no tóxicos (Resumen). de esta manera el usar ácido nucleico seleccionado de un nanoplásmido, un minicírculo o un sistema de edición genética, como se menciona en la nueva reivindicación 1 no representa una característica propia de la invención que le de nivel inventivo ya que usar cualquier tipo de material genético puede llevar a la transfección de la misma manera que ocurre en D1.

El solicitante también argumenta que: *“Esta diferencia no podría anticiparse de las enseñanzas de D2, toda vez que dicho documento tampoco menciona o sugiere un componente de ácido nucleico como el mencionado en la nueva reivindicación 1.*

Además, D1 y D2 no enseñan ni guían a la persona normalmente versada en la materia hacia los componentes específicos de ácido nucleico requeridos en la nueva reivindicación 1. Como tal, la persona normalmente versada, partiendo de D1 o D2 no habría llegado al objeto de las reivindicaciones modificadas.

Visto lo anterior queda claro que las enseñanzas de D1 y D2, solos o en combinación, son insuficientes para anticipar todas las características técnicas de la materia reclamada.

Por tanto, respetuosamente solicito tener en cuenta los argumentos aquí presentados donde se demuestra que la invención de la presente solicitud es novedosa y no se habría derivado de manera obvia del estado de la técnica, por lo que cumple con los requisitos de los artículos 14, 16 y 18 de la Decisión 486 de 2000.”

Esta Oficina se permite indicar que D2 enseña la síntesis de un nuevo tipo de poli(β -amino ésteres) con forma de estrella con polietilimina (PEI) de bajo peso molecular como núcleo y ésteres poliamino lineales (LPAE) como brazos, los polímeros en estrella han demostrado su superioridad en una variedad de aplicaciones biomédicas, como la administración de fármacos/genos, los resultados sugieren que el polímero en estrella es un vector de administración génica no viral prometedor. (Resumen).

De acuerdo a lo anteriormente mencionado no se observa que el solicitante demuestre un efecto técnico mejorado respecto al estado del arte al utilizar específicamente un “ácido nucleico seleccionado entre un nanoplásmido, un minicírculo o un sistema de edición de genes” por lo cual no puede considerarse inventiva y resuelve el mismo problema propuesto en el estado del arte citado y por lo tanto se espera tenga las mismas características respecto a transfección, administración y/o entrega génica no viral. De tal manera que estos argumentos son insuficientes para otorgar la patente solicitada.

Que el solicitante en el escrito radicado bajo el No. NC2021/0004463 de 23 de julio del 2024, solicitó la modificación del título a: “POLI(β -AMINOÉSTER) ALTAMENTE RAMIFICADO COMO AGENTE DE TRANSFECCIÓN, MÉTODO PARA SU ELABORACIÓN, POLIPLEJO Y COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE LO COMPRENDE” el cual no se acepta porque las modificaciones realizadas por el solicitante no contemplan un método para su elaboración. Teniendo en cuenta lo anterior, el título quedará de la siguiente manera: “POLI(β -AMINOÉSTER) ALTAMENTE RAMIFICADO COMO AGENTE DE TRANSFECCIÓN, POLIPLEJO Y COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE LO COMPRENDE”.

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

Resolución N° 75274

Ref. Expediente N° NC2021/0004463

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:

“POLI(β-AMINOÉSTER) ALTAMENTE RAMIFICADO COMO AGENTE DE TRANSFECCIÓN, POLIPLEJO Y COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE LO COMPRENDE”

ARTÍCULO 2: Notificar el contenido de la presente resolución a AMRYT GENETICS 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
12:01:33 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.