



No. 09-120191- -00008-0000

Fecha: 2013-05-09 15:54:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 24Señor Superintendente
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y CC
E. S. D.Trámite : 111
Evento : 378
Actuación : 412

Referencia : Expediente No. 09.120.191
Asunto : Solicitud de patente para: **COMPOSICIÓN DE PORTADOR DE SUMINISTRO DE ÁCIDO NUCLEÍCO**
Solicitante : **HIROFUMI TAKEUCHI Y OTSUKA PHARMACEUTICAL**
Fecha de Solicitud : 26 de octubre de 2009

I. RECURSO VÍA GUBERNATIVA

Yo, Luz Clemencia de PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad **HIROFUMI TAKEUCHI Y OTSUKA PHARMACEUTICAL** solicitante de la patente de la referencia, por el presente escrito atentamente manifiesto a usted que debidamente notificada de la Resolución No. **10611** del 18 de marzo de 2013, interpongo en su contra el recurso de **REPOSICIÓN**, para que sea revocada y en consecuencia se conceda el privilegio de patente de invención para "**COMPOSICIÓN DE PORTADOR DE SUMINISTRO DE ÁCIDO NUCLEÍCO**" a favor de **HIROFUMI TAKEUCHI Y OTSUKA PHARMACEUTICAL**

II. OPORTUNIDAD DE LA IMPUGNACIÓN

La Resolución No. **10611** del 18 de marzo de 2013, fue publicada mediante listado único fijado el dos (02) de abril de dos mil trece (2013) y con vencimiento del dos (02) de mayo de 2013, por lo que el término para interponer el recurso de reposición vence el nueve (9) de mayo de dos mil trece (2013). En consecuencia, me encuentro dentro de la oportunidad legal.

III. LA DECISIÓN RECURRIDA

3.1 Mediante la Resolución objeto de la presente impugnación, el Superintendente de Industria y Comercio decidió:

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A.: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 652 - Tel. (57-4) 604 4794 Ext. 6729 / 6731 - Fax: (57-4) 604 4731 - COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

3.1.1 Denegar la patente de invención a la creación titulada: **"COMPOSICIÓN DE PORTADOR DE SUMINISTRO DE ÁCIDO NUCLÉICO"**

3.2 En la parte motiva de la providencia, se mencionaron los siguientes fundamentos

3.2.1 El documento D2 revela una composición estable que comprende un siARN, un lípido catiónico, un lípido no catiónico y un lípido conjugado que inhibe la agregación de partículas (Pág. 3, párrs [0010] – [0012]; pág. 4, párr. [0013] y la reivindicación 1).

3.2.2 La diferencia entre las composiciones de la presente solicitud y las composiciones del documento D2 consiste en que comprende una amina primaria alifática, lípidos catiónicos y lípidos conjugados que inhiben la agregación de partículas.

3.2.3 No hay evidencia de que se haya logrado algún efecto técnico inesperado por el hecho de incluir una amina primaria alifática a los liposomas divulgados en el documento D2, porque no se presenta algún ensayo en el que se demuestre que las composiciones de la presente solicitud son superiores a las del documento D2.

3.2.4 Por lo tanto el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: Cómo modificar las composiciones conocidas en el documento D2 para proporcionar composiciones alternativas para el suministro de siARN.

3.2.5 Ahora bien el documento D1 da a conocer una forma de preparar liposomas estables, los cuales comprenden lípidos con alta temperatura de transición como DPPC (dipalmitoilfosfatidilcolina) colesterol y opcionalmente estearilamina (Pág. 248, líneas 8 - 16), los cuales son estables aún sin la presencia de estearilamina (Pág. 250, col. de la derecha antepenúltimo Párr.) y que son útiles como vehículos para material genético (Pág. 245, introducción; Pág. 250 último Párr.).

3.2.6 En consecuencia, una persona normalmente versada en la materia interesada en encontrar una composición alternativa para suministrar siARN a una célula se vería motivada a incluir el siARN en liposomas como los enseñados en el documento D1 con la expectativa razonable de obtener composiciones estables útiles para suministrar siARN a una célula.

- 3.2.7 Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 a 10 no mencionan características adicionales, se considera que tales reivindicaciones tampoco tienen nivel inventivo.
- 3.2.8 Las solicitantes señalan que nunca se relaciona en la divulgación del documento D1 el ácido nucleico interferente pequeño (siARN) y que los efectos como baja toxicidad y presentar un suministro eficiente de siARN y una alta eficiencia en la inhibición de la inducción de interferón tampoco son, revelados, por lo tanto no es posible que una persona normalmente versada en la materia hubiera podido pensar en las composiciones de la presente solicitud con base en dichos efectos.
- 3.2.9 Es oportuno aclarar que a pesar de que el documento D1 no señale específicamente que los liposomas enseñados en dicho documento son útiles para suministrar siARN, como dicho documento lo señala, los liposomas se han usado como vehículos para fármacos, enzimas, anticuerpos y material genético y los liposomas divulgados en dicha anterioridad son estables. Así, a pesar que los liposomas de la anterioridad han sido probados con moléculas pequeñas y son altamente hidrofílicas probablemente también moléculas largas (como proteínas) serán retenidas por liposomas ricos en colesterol. Por otro lado, a pesar que dicho documento no señale que tales liposomas presentan baja toxicidad presentan un suministro eficiente de siARN y una alta eficiencia en la inhibición de la inducción de interferón no significa que las composiciones de la presente solicitud sean superiores a las reveladas previamente en los documentos D1 y D2 porque no se presentan ensayos comparativos y porque los vehículos del documento D1 presentan los mismos componentes que los vehículos de la presente solicitud.
- 3.2.10 Las solicitantes argumentan que el documento D2 divulga un ácido nucleico que comprende un lípido conjugado que inhibe la agregación de partículas, como por ejemplo lo serían polietilenglicol (PEG)-lípido conjugado o poliamida (ATT)-lípido conjugado, con siARN, un lípido catiónico o con un lípido no catiónico y que una persona versada en la materia pensaría que un lípido conjugado que inhibe la agregación de partículas es esencial para un adecuado suministro de siARN.
- 3.2.11 Se aclara a las solicitantes que el análisis de nivel inventivo llevado a cabo a la presente solicitud se basa en las enseñanzas de los documentos D1 y D2 en

conjunto y teniendo en cuenta que el documento D1 enseña liposomas que son estables, aún sin la presencia de un lípido conjugado, una persona versada en la materia interesada en encontrar una composición alternativa a la revelada en el documento D2, se vería motivada a incluir en siARN en los liposomas divulgados en el documento D1. En consecuencia, el estado de la técnica anticipa los elementos estructurales de las composiciones reclamadas y ante la ausencia de efecto inesperado se concluye con certeza que la materia reclamada carece de nivel inventivo.

- 3.2.12 En conclusión, teniendo en cuenta que los argumentos de la solicitante no desvirtúan de manera alguna las objeciones a la patentabilidad ya sustentada, el Superintendente de Industria y Comercio deniega el derecho de patente a la presente solicitud

IV. OBJETO DEL RECURSO

De acuerdo con los argumentos que expongo a continuación, solicito atentamente a su Despacho lo siguiente:

1. Revocar la Resolución No. **10611** del 18 de marzo de 2013.
2. Conceder el privilegio de patente de invención para **"COMPOSICIÓN DE PORTADOR DE SUMINISTRO DE ÁCIDO NUCLEÍCO"** a favor de **HIROFUMI TAKEUCHI Y OTSUKA PHARMACEUTICAL**

V. FUNDAMENTOS DEL RECURSO

Respetuosamente me permito disentir de lo expuesto por ese Despacho en la Resolución objeto del presente recurso, toda vez que la presente solicitud sí cumple con el requerimiento de nivel inventivo exigido en la Decisión 486, como se demostrará a continuación:

5.1 Antecedentes

En lo que concierne a las objeciones hechas con respecto a la falta de nivel inventivo de la presente solicitud, soportadas en los documentos D1 y D2, como el estado del arte más cercano a la invención, manifestamos a continuación nuestro desacuerdo a continuación:

5.1.1 Sobre la Jurisprudencia en relación al análisis de nivel inventivo

El Tribunal Andino de Justicia se refiere a la forma de evaluar Nivel Inventivo en la Interpretación Prejudicial 36-IP-2010 en los siguientes términos:

(...)Del nivel inventivo:

“De conformidad con el artículo 18 de la Decisión 486, una invención goza de nivel inventivo al no derivar de manera evidente del estado de la técnica, ni resultar obvia para una persona entendida o versada en la materia. Este requisito ofrece al examinador la posibilidad de determinar si con los conocimientos técnicos que existían al momento de la invención, se hubiese podido llegar de manera evidente a la misma, o si el resultado hubiese sido obvio para un experto medio en la materia de que se trate, es decir, para una persona del oficio normalmente versada en el asunto técnico correspondiente.

Con respecto a lo anterior, el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina ha manifestado lo siguiente:

“En este punto conviene advertir que uno es el examen que realiza el técnico medio respecto de la novedad y otro el que se efectúa con respecto al nivel inventivo; si bien en uno y otro se utiliza como parámetro de referencia el ‘estado de la técnica’, en el primero, se coteja la invención con las ‘anterioridades’ existentes dentro de aquella, cada uno (sic) por separado, mientras que en el segundo (nivel inventivo) se exige que el técnico medio que realiza el examen debe partir del conocimiento general que él tiene sobre el estado de la técnica y realizar el cotejo comparativo con su apreciación de conjunto, determinando si con tales conocimientos técnicos existentes ha podido o no producirse tal invención”. (Proceso N° 12-IP-98. Interpretación prejudicial de 20 de mayo de 1998, publicada en Gaceta Oficial del Acuerdo de Cartagena N° 428, de 16 de abril de 1999).

Ahora bien, para los efectos del artículo 18 de la Decisión 486 resulta pertinente definir qué se entiende por “obvio” y por “evidente” y, en consecuencia, determinar qué se debe entender por nivel inventivo.

Lo obvio es “que se encuentra o pone delante de los ojos; muy claro o que no tiene dificultad. Mientras que lo evidente “certeza clara y manifiesta de la que no

se puede dudar" [1]. Como se deduce, algo que resulte obvio no es necesariamente evidente; empero lo que es evidente, es también obvio.

En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no sea consecuencia clara y directa de dicho estado, sino que signifique un avance o salto cualitativo en la elaboración de la regla técnica.

5.1.2 Del incorrecto análisis que se ha hecho del nivel inventivo en la presente solicitud de acuerdo con lo indicado por la normatividad vigente y por el Tribunal Andino

De acuerdo con lo expresado por el Señor Examinador en el oficio 18302, se desprende el incorrecto procedimiento que ha hecho del análisis del requisito de nivel inventivo a la luz de lo indicado por el Tribunal Andino y contradiciendo claramente lo dicho por Su Despacho.

El primer error que encontramos es el incorrecto entendimiento del Examinador con respecto al alcance de la invención.

Si bien es claro que uno es el examen de novedad y otro es el examen de nivel inventivo, el examinador debió partir del conocimiento general y realizar el cotejo comparativo con su apreciación de conjunto para determinar si con tales conocimientos se hubiera podido producir la invención. El Examinador explícitamente señala que las características técnicas de la reivindicación 1 no se encuentran en su totalidad en D1 y en D2 pero confunde el no hacer el examen de novedad con no tener en cuenta todas las características técnicas. En el presente caso el Señor Examinador centró su argumentación sobre ciertas características técnicas y no tuvo en cuenta la relación existente entre siRNA y la composición portadora; esta relación conlleva efectos totalmente inesperados, tales como baja toxicidad, una distribución eficiente de siRNA en las células como también, una inhibición efectiva de la inducción de interferón. En consecuencia, el examinador no tuvo en cuenta su visión de conjunto porque es manifiesto el sesgo que tiene a evaluar unas pocas características técnicas dejando de lado otras características igualmente importantes y sus relaciones.

Este error grave invalida totalmente el análisis de nivel inventivo hecho por el examinador.

5.2 La presente invención sí posee la altura inventiva

En primera instancia se desea presentar al Despacho un nuevo pliego reivindicatorio que corresponde a una restricción del capítulo estudiado. Dichas modificaciones fueron:

- La materia reclamada en la reivindicación 8 original, se introdujo en la reivindicación 1, la cual hace referencia a la proporción molar de los componentes A, B y C en la composición para suministro de siARN.
- Se adicionaron las reivindicaciones 10-12, las cuales se refieren a esa proporción molar de los componentes A, B y C, cada vez más delimitada. El contenido de estas reivindicaciones se encuentra debidamente soportado en el capítulo descriptivo de la presente solicitud.

También nos permitimos informar al Despacho, que para el estudio de fondo de la solicitud Europea equivalente a la presente solicitud colombiana, también se citaron las mismas anterioridades. Los argumentos presentados ante la Oficina Europea de Patentes, que corresponden a los argumentos manifestados aquí en respuesta a la acción oficial 18302, fueron aceptados y encontrados adecuados por dicha oficina, superándose las objeciones hechas. Si bien entendemos que cada país es autónomo en sus evaluaciones de las solicitudes de patentes, también es cierto que la materia a evaluar y la forma de evaluar la misma es prácticamente universal, por lo que creemos que Su Despacho debe tener esto en cuenta al momento de responder el presente memorial. Por favor noten que la nueva reivindicación 1 es aún más limitada, especialmente en la proporción de sus componentes como ya se ha dicho, así como las nuevas reivindicaciones 10 a 12

Por otra parte, D2 divulga un ácido nucleico que comprende un lípido conjugado, que inhibe la agregación de partículas, como por ejemplo lo serían polietilenglicol (PEG)-lípido conjugado o poliamida (ATT)-lípido conjugado, con siARN, un lípido catiónico o con un lípido no catiónico. Bajo dicho contexto, es lógico afirmar, que una persona normalmente versada en la materia, con base en lo acá divulgado, pensaría que un lípido conjugado que inhibe la agregación de partículas, es esencial para un adecuado suministro de siARN y por ende, ésta misma persona jamás pensaría, que aquellos efectos obtenidos con la composición de la invención, no podrían estar presentes sin dicho lípido conjugado, inhibidor de partículas. Además la composición para el

suministro de siARN aquí enseñada, no menciona la combinación sinérgica de tres componentes, como los A, B y C de la presente solicitud.

D1 enseña un liposoma que comprende lípidos con colesterol y esterilamina, en una proporción de 7 : 2 : 1, respectivamente. En la descripción de D1, se resalta que los liposomas que ahí se tratan son liposomas inferiores que comprenden lípidos (DPPC, DSPC o SM) y liposomas que contienen las mismas clases de lípidos y adicionalmente colesterol, los cuales exhiben estabilidad en la presencia de sales de colato o a la lipasa pancreática, respectivamente. Sin embargo, al hacer referencia a la presencia de esterilamina en el liposoma, la estabilidad de estos no se incrementa y por el contrario se aumenta la ruptura de los liposomas a gran escala. (ver última línea del abstract de éste documento y pág. 248, col. Izquierda, líneas 1-6). Teniendo en cuenta este último argumento, una persona normalmente versada en la materia evitaría emplear aminas primarias alifáticas como la esterilamina, para así mantener la estabilidad de los liposomas. Dicha acción por ende, iría en contra a lo mencionado y preestablecido sobre la composición de la presente invención.

Igualmente ocurre con D2, se sabe que la composición para el suministro de siARN, comprende el siARN, una diacilfosfatidilcolina y colesterol, pero nunca menciona la posibilidad de la presencia de una amina primaria alifática, como la esterilamina, dentro de su composición.

Con base en los anteriores argumentos, es claro que no existe motivación alguna por parte de una persona normalmente versada en la materia que tenga conocimiento de las enseñanzas de los documentos citados D1 y D2, para incluir una amina primaria alifática como la esterilamina, en una composición para el suministro de siARN, en vista de que una de esas anterioridades afirma el detrimento que causa la presencia de éstas en la vida útil del portador del material genético. Bajo este contexto, jamás se llegaría a pensar que la presencia de la esterilamina en una composición como la de D2, llevaría consigo efectos sorprendentes tales como la baja toxicidad, el eficiente suministro del material genético (siARN) a las otras células y la efectiva inhibición de la inducción de interféron, la cual es una reacción adversa del siARN, representando una problemática muy importante ante la cual ninguna de las anterioridades se pronuncia y por ende se interpreta como falta de conocimiento del mismo o no tener alguna estrategia para combatirlo.

La evidencia de estos efectos se puede corroborar en los ejemplos que aparecen en el capítulo descriptivo. En ellos se comprueba que los efectos que produce la

composición de la reivindicación 1, son superiores a los que se obtienen de la lipofectamina, la cual es otra composición efectiva en el suministro de siARN.

Adicionalmente a los ejemplos ya expuestos, se adjuntan los datos de un experimento (ver Anexo 2), que prueba la eficiencia del suministro de siARN de dos composiciones. La primera de ellas se denota como la (Composición 1) la cual está diseñada bajo el alcance de la presente invención, por la actual reivindicación 1 y comprende un lípido DSPC, colesterol y esterilamina, en una proporción molar de **7 : 3 : 1**. La segunda composición por su parte, se denomina (Composición de Comparación 1) la cual comprende un lípido DSPC, colesterol y esterilamina en una proporción molar de **14 : 6 : 1**.

Con base en estas primeras características de las composiciones, se pensaría, teniendo en cuenta las enseñanzas de D1, que la (composición 1), presentará resultados inferiores con respecto a la (composición de comparación 1), en vista de la mayor cantidad molar de esterilamina presente en la primera composición. En lo contrario a esas expectativas, se demostró experimentalmente, que los resultados y efectos obtenidos de la (composición 1), fueron notablemente superiores sobre los obtenidos de la (composición de comparación 1), principalmente con respecto a la eficiencia en el suministro de siARN en células (ver figura 1). De esta manera, una persona normalmente versada en la materia, nunca esperaría los resultados aquí obtenidos, en vista de que estarían fuera de lo ya establecido en el arte previo de la técnica.

Cabe resalta en éste punto, que la composición 1, está basada en las actuales reivindicaciones 1-12, por ende se deduce de los resultados arriba obtenidos, que únicamente las composiciones que se encuentren bajo las indicaciones de esta invención, tendrán efectos superiores en el suministro de siARN.

La conclusión que se obtiene del análisis previo, es que de las enseñanzas de D1 y D2, ni separadas o en conjunto, consiguen desvirtuar las características técnicas esenciales de la composición de la presente invención y por tanto mucho menos llegar a deducir la superioridad de sus efectos técnicos, haciendo especial énfasis en la inhibición del interferón, ante el cual una persona versada en la materia no tiene como diseñar un portador de material genético que alcance los efectos logrados por la presente invención.

5.3 Concesión de solicitudes equivalentes

Queremos insistir que esta misma solicitud de patente fue concedida en las oficinas de patentes de Australia: AU2008230379 (B2), Sur África y Ucrania. Si bien reconocemos la autonomía de cada país para la concesión de los privilegios de patente, también queremos poner de manifiesto que la forma de evaluar las solicitudes es prácticamente universal, por lo que las patentes concedidas en otros países son un claro indicio del merecimiento de patente en Colombia.

5.4 Conclusiones

Además de la modificación al pliego reivindicatorio, y mediante un análisis comparativo entre las enseñanzas de las anterioridades D1 y D2 con la actual solicitud, se ha demostrado la altura inventiva de la presente solicitud.

De esta forma, se considera que la presente solicitud cuenta con todos los requisitos necesarios para que le sea concedida la patente.

VI. PETICIÓN

Por todo lo anterior, solicito a ese Despacho lo siguiente:

6.1 Que al considerar las razones precedentes se revoque la decisión contenida en la Resolución No. **10611** del 18 de marzo de 2013, en cuanto resuelve negar el privilegio de patente de invención.

6.2 Que se otorgue el privilegio de patente de invención para: que sea revocada y en consecuencia se conceda el privilegio de patente de invención para **“COMPOSICIÓN DE PORTADOR DE SUMINISTRO DE ÁCIDO NUCLÉICO”** a favor de **HIROFUMI TAKEUCHI Y OTSUKA PHAMACEUTICAL**

VII. NOMBRE Y DIRECCIÓN

El nombre y la dirección de la solicitante recurrente son los siguientes:

HIROFUMI TAKEUCHI Y OTSUKA PHAMACEUTICAL

7-91, Awanonishi,
Gifu-shi,
Gifu 5020006,
Japón,

Y

9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome
Chiyoda-ku,
Tokyo 1018535,
Japón

VIII. NOTIFICACIONES

Atentamente manifiesto a usted que recibiré notificaciones en la Secretaria de su Despacho o en mi oficina de abogada situada en la Carrera 4ª. No. 72-35, piso 4º, de esta ciudad de Bogotá, D.C.

IX. ANEXOS

- Nuevo capítulo reivindicatorio con 12 reivindicaciones
- Ensayo experimental sobre la evaluación de la eficiencia de suministro de siARN en composiciones portadoras
- Tasa oficial por modificación voluntaria, equivalente a \$ 125.000

Señor Superintendente,


LUZ CLEMENCIA DE PAÉZ

C.C. 35.456.344 de Usaqué

T.P.A. No. 23.555

166 COLO-17257-0841-001-8
AHAAHA\ID-241810\WPC17257
No. M-2013-241810\AHA

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	Espacio reservado para el adhesivo de radicación
---	--

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES

1. Identificación del Trámite

☐ Error material

☒ Modificación a una Solicitud en trámite

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural

☐

Persona Jurídica

☒

HIROFUMI TAKEUCHI Y OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número _____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Japón	7-91, Awanonishi, Gifu-shi, Gifu 5020006, Japón	Gifu
Y	Y	Y
Japón	9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 1018535, Japón	Tokyo
Respectivamente	Respectivamente	Respectivamente
Dirección electrónica		No. Fax
<u>clientes@cavelier.com</u>		2 11 86 50
		Número telefónico
		3 47 36 11

☐

Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre	Documento de identificación	Tarjeta profesional
De Páez Luz Clemencia	C.C. 35.456.344	T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 4ª No. 72 –35		Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11
En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general		

4. Datos del trámite

Corrección:

Expediente No 09.120.191

Aparece

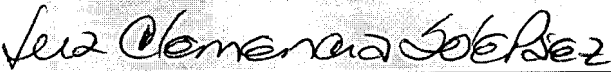
Debe ser

Modificación:

- ☒ **Modificación al capítulo reivindicatorio.**
Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 12 reivindicaciones y solicito que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.
Respetuosamente manifiesto que a pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.
- ☐ **Modificación al capítulo descriptivo.**
- ☐ **Modificación al resumen.**
- ☐ **Modificación a los dibujos.**

5. Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación por \$125.000.
- ☐ Poder, si fuere el caso.
- ☒ Documento que contiene las modificaciones o correcciones.
- ☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

6. Firma	
Nombre y apellidos LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	Firma 
C.C. 35.456.344 DE Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555

 AHA\VCBWPC17257\ID-241832

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Una composición para suministro de ARN pequeño de interferencia (siARN), que comprende
un siARN, y
una composición portadora para suministro de siARN, que comprende (A) una diacilfosfatidilcolina, (B) uno o más miembros seleccionados del grupo que consiste de colesterol y/o derivados del mismo, y (C) una amina primaria alifática,
en donde la proporción molar del componente (A): componente (B): componente (C) es de 5-9 : 1-5 : 1.
2. La composición para suministro de siARN de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el componente (B) es uno o más miembros seleccionados del grupo que consiste de colesterol y/o un lípido catiónico que presenta un esqueleto de colesterol.
3. La composición para suministro de siARN de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el componente (B) es uno o más miembros seleccionados del grupo que consiste del colesterol,
3 β -[N-(N',N'-dimetilaminoetano)-carbamoil]colesterol,
yoduro de 3 β -[N',N',N'-trimetilaminoetano]colesterol,
bis(guanidio)-tren-colesterosa,
N-colesteriloxicarbonil-3,7-diazanonan-1,9-diamina,
 β -alanina-dietanolamina-colesterol,
carbamato de N⁴-espermina colesterilo carbamato,
carbamato de N[N⁴-3-aminopropilespermidina]colesterilo,

N⁴-espermina colesteryl carboxamida,
 carbamato de N¹,N⁸-bis(carboxamida arginínica)-N⁴-espermidina colesteryl
 y/o
 carbamato de N-[N¹,N⁴,N⁸-tris(3-aminopropil)espermidina]colesterilo.

4. La composición para suministro de siARN de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el componente (A) es diacilfosfatidilcolina cuyo grupo funcional acilo tiene 4 a 23 átomos de carbono.
5. La composición para suministro de siRNA de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el componente (B) es colesterol.
6. La composición para suministro de siARN de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el componente (C) es una alquilamina que tiene 10 a 20 átomos de carbono.
7. La composición para suministro de siARN de acuerdo con la reivindicación 1,
 en donde el componente (A) uno o más miembros seleccionados del grupo que consiste de dimiristoilfosfatidilcolina, dipalmitoilfosfatidilcolina, y/o diestearoilfosfatidilcolina;
 el componente (B) es colesterol; y
 el componente (C) es estearilamina.
8. La composición para suministro de siARN de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición portadora para suministro de siARN es una

preparación de liposoma en la que una membrana liposómica se forma de los componentes (A) a (C).

9. La composición para suministro de siARN de acuerdo con la reivindicación 1, que es una preparación de liposoma.
10. La composición para suministro de (siARN) de acuerdo a las reivindicaciones 1-9, en donde la proporción molar del componente (A): componente (B): componente (C) es de 6-9 : 1-4 : 1.
11. La composición para suministro de (siARN) de acuerdo a las reivindicaciones 1-9, en donde la proporción molar del componente (A): componente (B): componente (C) es de 7-8 : 2-4 : 1.
12. La composición para suministro de (siARN) de acuerdo a las reivindicaciones 1-9, en donde la proporción molar del componente (A): componente (B): componente (C) es de 7 : 3 : 1.

Apéndice 2: DATOS EXPERIMENTALES

1. Propósito del Experimento

El propósito del experimento era evaluar la eficiencia en el suministro del siARN a las células de la Composición Portadora de Suministro del siARN de la presente invención.

2. Materiales y Métodos

2-1. Preparación de la Composición Portadora para Suministro de (siARN)

En los siguientes experimentos, distearoilfosfatidilcolina se abrevia como "DSPC" (por sus siglas en inglés). Adicionalmente, en los siguientes experimentos, GL3-(siARN) (siARN de luciferasa de luciérnaga; Dharmacon Co., Boulder, CO, USA; sentido: 5'-CUUACGCUGAGUACUUCGAdTdT, antisentido: 5'-UCGAAUACUCAGCGUAAGdTdT) se usó como (siARN).

La preparación de las composiciones portadoras para suministro de (siARN) se realizó de la misma manera que en el ejemplo 1 y el ejemplo de Prueba 2 de la especificación de esta solicitud.

Más específicamente, la DSPC, el colesterol y la estearilamina se pesaron en una relación molar de 07:03:1, y luego se disolvieron en cloroformo usando una matraz de recuperación. La solución se secó bajo presión reducida, usando un evaporador rotatorio para formar una membrana lipídica delgada. Después de agregar agua tratada con DEPC (fabricada por Ambion Co., agua libre de RNasa) a la solución, el diámetro de la partícula de la solución resultante se ajustó pasando a través de una membrana con un diámetro de poro de 100 nm

usando un extrusor para preparar una Composición Portadora para el suministro de (siARN) en una forma liposomal catiónica (Composición Portadora 1). En estos experimentos, las composiciones portadoras para suministro de (siARN) que tienen diferentes concentraciones de DSPC fueron producidas conforme a la manera descrita arriba, usando DSPC, colesterol y estearilamina (DSPCS:colesterol: estearilamina = 7:3:1 en una relación molar, en adelante conocidas de manera colectiva como la "Composición Portadora 1").

De la misma manera, excepto que utilizando una relación molar de DSPC, colesterol y estearilamina de la forma descrita arriba, se prepararon otras composiciones portadoras para suministro de (siARN) usando DSPC, colesterol y estearilamina en una relación molar de 14:6:1 (Composiciones de Comparación Portadoras 2).

2-2. Preparación de Composición para suministro de (siARN)

La preparación de una composición para suministro de (siARN) se realizó de la misma manera que en el ejemplo 4 de la especificación de esta solicitud.

Más específicamente, se preparó una solución que contiene (siARN) marcado con FITC en una concentración de 2 μ M (solución (siARN)) usando una solución preparada diluyendo tampón Tris-EDTA (TE) 20x (fabricado por Invitrogen Co.) 20 veces con agua tratada con DEPC (fabricada por Ambion Co., agua libre de RNasa). Luego, se mezclaron cantidades iguales de la Composición Portadora 1 descrita arriba y de la solución de (siARN) para formar un lipoplex (complejo), obteniendo así una composición para el suministro de (siARN) (Composición 1).

De la misma manera, excepto que utilizando la Composición Portadora 1, se preparó otra composición para suministro de (siARN), utilizando la Composición de Comparación 1).

2-3. Prueba para Evaluación de la Eficiencia de Suministro de ARNip a las Células

Se realizó una prueba para evaluar la eficiencia del suministro de (siARN) a las células, de la misma manera que en el ejemplo de Prueba 2 de la especificación de esta solicitud.

Más específicamente, se evaluó la introducción intracelular del (siARN) midiendo la intensidad de fluorescencia de (siARN) marcado con FITC usando citometría de flujo. Específicamente, células A594 (ATCC, USA) fueron inoculadas a 5×10^5 células/pocillo en 500 μ l de DMEM con 10% vol de FBS en una placa de 24 pocillos, e incubadas a 37°C bajo 5% de CO₂ por 24 horas. Luego de lavar tres veces con solución salina balanceada de Hank (HBSS, por sus siglas en inglés), se cambió el medio a DMEM sin FBS, y luego se agregó 0,05 ml de cada una de las composiciones para suministro de (siARN) de las Composiciones 1 o Composiciones de Comparación 1, a cada pocillo e incubadas a 37°C bajo 5% de CO₂ por 4 horas. Luego, el cultivo sobrenadante en los pozos se cambió a DMEM con 10% vol de FBS, y nuevamente incubado a 37°C bajo 5% de CO₂ por 20 horas. Se lavó cada pocillo una vez con HBSS, después de lo cual se agregó 0,2 mL de CellScrubBuffer (Gene Therapy Systems, Inc.), seguido de incubación a 37°C bajo 5% de CO₂ por 15 minutos. Se lavaron los pocillos nuevamente 2 veces con HBSS, y las células pegadas a la parte inferior de los pocillos se separaron con tripsina y se recogieron por centrifugación, luego de lo cual las células resultantes se suspendieron en HBSS. La suspensión se filtró a través de una membrana que tiene un diámetro de poro de 41 μ m. La intensidad de

fluorescencia de las células se midió por medio de citometría de flujo 2 horas y 24 horas después de agregar las composiciones para suministro de (siARN)

3. Resultados

Los resultados se muestran en la figura 1:

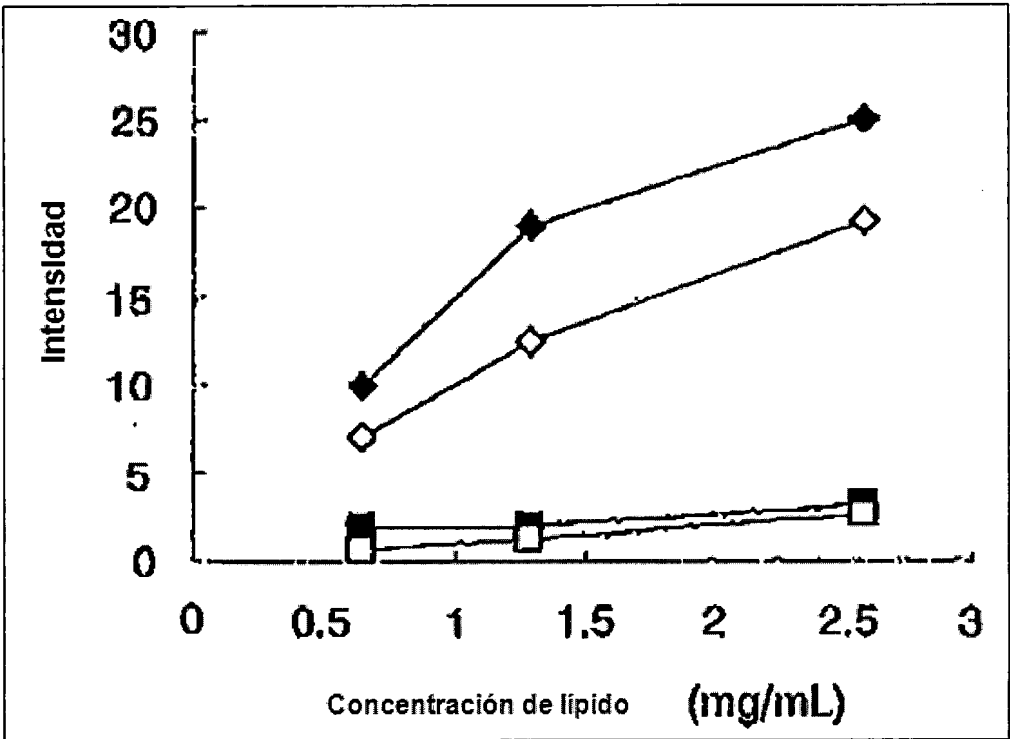


Figura 1.

Convenciones:

- Composición 1; 2 horas después de la adición
- ◊ Composición 1; 24 horas después de la adición
- Composición de comparación 1; 2 horas después de la adición
- Composición de comparación 1; 24 horas después de la adición

Como se muestra en la Figura 1, aparentemente la mayor intensidad la obtuvo la composición 1. Comparativamente, es aparente que la menor intensidad la obtuvo la composición de comparación 1. Estos resultados superiores de la

composición 1 se obtuvieron a pesar de la concentración de DSPC de la composición 1.

Adicionalmente, se encontró que la composición 1, muestra un valor bajo en la cantidad de siARN introducido después de 24 horas de adición, si se compara con el valor después de 2 horas de adición a cualquier concentración y la desaparición del siARN empezó después de las 24 horas de adición. Por lo tanto, los resultados también evidencian que es posible el suministro eficiente de siARN en las células dentro de un periodo de tiempo, como 2 horas después de la adición, usando la composición 1, y también que la composición 1 tiene características favorables para una excelente acción rápida.

Siendo claros los resultados, el siARN es eficientemente incorporado en las células, en el caso de la Composición 1, para suministro de siARN.

4. Conclusiones

Los resultados indican que solo la Composición Portadora 1, que se encuentra dentro del alcance de las reivindicaciones 1-12 de la presente solicitud, evidenció un efectivo suministro de siARN en las células. La Composición de comparación portadora 1, la cual se está fuera del alcance del actual pliego reivindicatorio, no evidenció un suministro eficiente de siARN en las células.

La Composición portadora 1, presentó efecto superiores con respecto a la Composición de comparación portadora 1.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0043126
		Bogotá D.C., Mayo 08 de 2013 - 08:27:00

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS					NI 860.041.367	
*** Soporte del Pago ***						
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO	
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	189813046	07/05/2013	29.701.000.00	

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES	SOLICITUD MODIFICACIONES CAMBIO SOLICITANTE POR CESION	125.000.00	125.000.00
				\$125.000.00
=====				

SON: **CIENTO VEINTICINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-120191- -00008-0000
Fecha: 2013-05-09 15:54:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 24

0010-17257-841-001-8