

ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS

A B O G A D O S

Carrera 11A No. 94-76 - Of. 305 - P.O. Box 94948, Bogotá, D.C. - Colombia

Tel: (571) 6162051 - Fax (571) 6161889

www.escobaruribe.com - info@escobaruribe.com

2938/PCT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. 06.027.688
Solicitud de patente a nombre de
NOVARTIS AG

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad: 06-027688- -00001-0000

Fec: 2006-05-28 14:24:25 Dep: 2020 NUEVAS CREACIONES

Tipo: 11 PATENTE Y II

E-6-376 FASE NACIONAL I

Act: 329 CT INFORMACION Fecha: 27

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 94-76, of. 305, obrando como apoderada de la sociedad NOVARTIS AG, domiciliada en Basilea, Suiza, solicitante de la patente de la referencia, atentamente me permito presentar la opinión escrita junto con su traducción al español.

Señor Superintendente,



JIMENA ESCOBAR URIBE

C.C. 39.779.452 de Usaquén

T.P. 68228

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL (I Capitul d Tratat d C p ración d Patentes) (PCT regla 44bis)

39

Referencia del solicitante o agente DC/4-33332A	RESPUESTA VENCE dentro de 4 meses	
No. Solicitud Internacional PCT/EP2004/009599	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 27/08/2004	Fecha de prioridad (día/mes/año) 28/08/2003
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC		
Vea información pertinente en el forma PCT/ISA/237		
Solicitante NOVARTIS AG.		

1. Este reporte internacional preliminar de patentabilidad (Capítulo I) es expedido por la Oficina Internacional en representación de la Autoridad de Búsqueda Internacional bajo la Regla 44 bis 1(a). 2. Este reporte en total tiene 6 hojas, incluyendo la portada.
1. Este informe contiene indicaciones que se relacionan con los siguientes puntos: I. <u>X</u> Base del Informe II. <u>X</u> Prioridad III. <u>X</u> El no-establecimiento de opinión en relación con la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial IV. <u> </u> Falta de unidad de invención V. <u>X</u> Declaración motivada bajo el Art. 35(2) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citas y explicaciones que soportan dicha declaración VI. <u> </u> Ciertos documentos citados VII. <u> </u> Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII. <u>X</u> Ciertas observaciones en la solicitud internacional 4. La oficina internacional comunicará este reporte a las oficinas designadas de acuerdo con las reglas 44 bis.3(c) y 93 bis.1. pero no, excepto cuando el solicitante hace una expresa solicitud bajo el artículo 23(2), antes de la expiración de los 30 meses contados desde la fecha de prioridad (Regla 44bis.2).

Fecha de expedición de este reporte

28/02/2006

Organización Mundial de la Propiedad Intelectual OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Suiza Fax: No. +41 22 74014 35	Oficial autorizado Yolaine Cussac Teléfono: No. +41 22 338 70 80
---	--

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES

De: AUTORIDAD INTERNACIONAL DE EXAMINACIÓN PRELIMINAR

A: See form PCT/ISA/220	PCT OPINION ESCRITA (PCT Regla 43bis.1)	
	Fecha de Envío (día/mes/año) ver formato PCT/ISA/210 (segunda hoja)	
	RESPUESTA VENCE dentro de 2 meses contados desde la fecha de envío	
Referencia del solicitante o agente Ver formato PCT/ISA/220	Fecha de presentación internacional (día/mes/año)	Fecha de prioridad (día/mes/año)
Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/009599	27/08/2004	18/08/2003
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C12N15/11, A61K48/00		
Solicitante NOVARTIS AG		

1. Este opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes puntos:

- I. X Base de la opinion
- II. X Prioridad
- III. X El no-establecimiento de opinión en relación con la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial
- IV. Falta de unidad de invención
- V. X Declaración motivada conforme a la Regla 43bis.1 (a)(i) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración
- VI. X Ciertos documentos citados
- VII. Ciertos defectos en la solicitud internacional
- VIII. X Ciertas observaciones en la solicitud internacional

2. SIGUIENTE ACCIÓN

Si una solicitud de examen preliminar internacional es hecha, esta opinión será usualmente considerada como una opinión escrita de la autoridad del examen preliminar internacional. Sin embargo, esto no aplica si el solicitante escoge otra autoridad como IPEA y la escogida IPEA ha notificado a la oficina internacional bajo la regla 66.1 bis (b) que opiniones escritas de la autoridad de búsqueda internacional no serán considerados.

En esta opinión, como se indica arriba, será considerada como una opinión escrita de la IPEA, el solicitante es invitado a presentar a la IPEA una respuesta escrita junto con, si fuera apropiado, modificaciones antes de la expiración de tres meses desde la fecha de envío del formato PCT/ISA/220 o antes de la expiración de 22 meses de la fecha de prioridad, cualquiera que expire con posterioridad.

Para opciones adicionales, ver formato PCT/ISA/220.

3. Para opciones adicionales ver notas de la formato PCT/ISA/220.

Nombre y dirección de la autoridad encargada del examen preliminar internacional:	Oficial Autorizado/ Examinador
Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel: +49 89 2399 – 0 Tx: 523856 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4485	Fausti, S Teléfono: +49 89 2399-7389

Formato (PCT/ISA/237) (hoja de cubierta) (enero 2004)

✓
a)

OPINION ESCRITA

Solicitud internacional No. PCT/EP2004/009599

I. BASE DEL INFORME

1. En relación con el idioma, esta opinión ha sido establecida con base en la solicitud internacional como fue presentada, a menos que se indique lo contrario en este ítem.

Esta opinión fue establecida con base en la traducción de la lengua original al siguiente idioma_____, que es el idioma de traducción prescrito para los presupuestos de la búsqueda internacional. (bajo las reglas 12.3 y 23.1 (b)).

2. Respecto a cualquier secuencia nucleótido y/o aminoácido revelado en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional fue llevado a cabo con base en la lista de secuencias:

a. tipo de material

 X lista de secuencias.

 tabla relacionada con la lista de secuencias.

b. formato del material.

 X en formato escrito.

 X en formato de computador legible.

c. tiempo de presentación

 X contenido en la solicitud internacional como fue presentado.

 X presentado con la solicitud internacional en computador y legible a computador.

 allegado subsiguientemente a esta autoridad para los propósitos de la búsqueda.

3. En adición, en caso de que haya mas de una copia o versión de la lista de secuencias o/y tabla relacionada presentada, las requeridas opiniones relacionadas con que la información en la subsiguiente o adicionales copias son idénticas de aquellas de la solicitud como fue presentada y que no van mas allá de la solicitud como fue presentada, fueron proporcionadas.

4. Comentarios adicionales:

5
92

OPINION ESCRITA

Solicitud internacional No. PCT/EP2004/009599

Casilla No. II Prioridad

1. ☐ Este reporte ha sido establecido o como si ninguna prioridad hubiese sido reivindicada dada a una falla en el cumplimiento de tiempo prescrito :
☐ una copia de la primera solicitud cuya prioridad ha sido reivindicada (regla 43bis.1 y 66.7 (a)).
☐ La traducción de la primera solicitud cuya prioridad ha sido reivindicada (regla 43bis. 1 y 66.7 (b)).
2. ☐ Este reporte ha sido establecido como si ninguna prioridad hubiese sido reivindicada debido a que la reivindicación de prioridad hubiese sido invalida (reglas 43bis.1 y 64.1). Por lo tanto, para el propósito de este reporte, la fecha de presentación internacional indicada arriba es considerada como la fecha relevante.
3. ☐ No ha sido posible considerar la validez del reclamo de la prioridad porque una copia del documento de la prioridad no estaba disponible al ISA en el tiempo que la búsqueda se realizó (gobierno 17,1). Esta opinión tiene no obstante fue establecido suponiendo que la fecha pertinente es la fecha reclamada de la prioridad.
4. ☐ Observaciones adicionales.

III. El no-establecimiento de opinión en relación con la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial

1. La pregunta de si la presente invención reivindicada aparenta ser novedosa, si tiene altura inventiva, o es aplicable industrialmente no ha sido examinada en relación a:

___ toda la solicitud internacional

X reivindicaciones Nos. 8, 9 y 13 (con respecto a aplicabilidad industrial)

Porque:

X dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 8, 9 y 13 se relacionan a la siguiente materia, la cual no requiere ser objeto del examen preliminar internacional (especificar):

___ la memoria descriptiva, las reivindicaciones, o los dibujos (Indicar abajo los elementos específicos) o las reivindicaciones Nos. son tan confusas que ninguna opinión sustancial pudo ser establecida (especificar):

___ las reivindicaciones, o dichas reivindicaciones Nos. no están soportadas adecuadamente por la memoria descriptiva, lo cual no permite que una opinión significativa sea formada.

___ las reivindicaciones Nos. 18-24 no han sido objeto de búsqueda Internacional.

X Una opinión significativa no puede ser hecha sin una lista de secuencias. El solicitante no, dentro del término prescrito:

___ presentó la lista de secuencias en papel cumpliendo con el standard previsto por el anexo C de las instrucciones administrativas y dicha lista no estaba disponible para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar.

___ presentó la lista de secuencias en formato electrónico cumpliendo con el standard previsto por el anexo C de las instrucciones administrativas y dicha lista no estaba disponible para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar en una forma y manera aceptable.

___ pagar la tasa tardía de presentación para cumplir con la presentación de la lista de secuencias en respuesta la invitación bajo las reglas 13 ter 1 (a) o (b) y 13 ter 2.

___ Una opinión significativa no puede ser hecha sin las tablas relacionadas con la lista de secuencias. El solicitante no, dentro del tiempo límite prescrito, cumplió con dichas tablas en formato electrónico cumpliendo con los requerimientos técnicos previstos por el anexo C-bis de las instrucciones administrativas y dichas tablas no estaban disponibles para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar en una forma y manera aceptable para ello.

___ las tablas relacionadas con los nucleótidos y/o la lista de secuencias de los amino ácidos, disponibles solamente en formato electrónico, no cumplen con los requerimientos técnicos previstos en el Anexo C-bis de las instrucciones administrativas.

___ Ver el numeral de suplementos para detalles adicionales.

2
94

OPINION ESCRITA

Solicitud internacional No. PCT/EP2004/009599

V. Declaración motivada conforme a la Regla 43bis.1 (a)(I) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación Industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha declaración

1. Declaración

Novedad (N)	SI:	Reivindicaciones
	NO:	Reivindicaciones 1-13
Nivel inventivo (IS)	SI:	Reivindicaciones
	NO:	Reivindicaciones 1-13
Aplicación Industrial (IA)	SI:	Reivindicaciones 1-7,10-12
	NO:	Reivindicaciones

VI. Ciertos documentos citados

- 1. Ciertos documentos publicados (regla 43bis.1 y 70.10) y/o
- 2. Revelaciones no escritas (regla 43bis. 1 y 70.9)

Ver formato 210

VIII. Ciertas observaciones respecto al uso internacional

las observaciones siguientes respecto a la claridad de las demandas, de la descripción, y de los dibujos o respecto a la pregunta si las demandas son apoyadas completamente por la descripción, se hacen:

Ver hoja separada

8
ab

**OPINIÓN ESCRITA DE LA
AUTORIDAD INTERNACIONAL
DE BÚSQUEDA (HOJA SEPARADA)**

**Solicitud internacional No.
PCT/EP2004/009599**

Re ítem III

No establecimiento de opinión con respecto a la novedad, el paso inventivo y la aplicabilidad industrial

N. 1 Las reivindicaciones 8, 9, 12 y 13 se relacionan con materia sujeta considerada por esta Autoridad como cubierta por lo previsto en la Regla 87.1 (iv) del PCT, nominalmente métodos y tratamientos del cuerpo humano/animal. Consecuentemente, no se formulará ninguna opinión con respecto a la aplicabilidad industrial de la materia sujeta de estas reivindicaciones (Artículo 34(4) (a) {I} del PCT).

Re ítem V

Declaración motivada con respecto a la novedad, el paso inventivo o la aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha declaración.

1. DOCUMENTOS

Se hace referencia a los siguientes documentos:

- D1: Czauderna F. y otros, Investigación sobre Ácidos Nucleicos (2003) Volumen 31, No. 11, Páginas 2705-2716;
- D2: Hamada M. y otros,
- D3: WO 02/096937 A;
- D4: WO 2004/0918 A;
- D5: WO 2004/015107 A;
- D6: WO 03/070918 A;
- D7: WO 2004/092383 A;
- D8: WO 2004/090105 A;

1.1 D1 enseña que los solapamientos no son esenciales para la interferencia en células mamarias (ver la figura 2 y el párrafo de la columna a mano izquierda en la página 2 707).

1.1a Adicionalmente, D1 divulga modificaciones químicas de oligo-nucleótidos, las cuales son similares a las utilizadas para estabilizar convencionales moléculas anti-sentido y ribozimas, con el propósito de incrementar la siRNA y la resistencia a la degradación de nucleasa (ver la columna a mano izquierda de la página 2 710, figuras 1 y 3). En particular, las modificaciones de oligo-nucleótidos propuestas en D1 son la 2'-O-metilación interna y las modificaciones terminales de 5'- y/o 3'-extremos con nucleósidos abásicos o fracciones de amino-alkil-fosfato.

1.2 D2 divulga los efectos sobre RNAi de la modificación química de los 3'-extremos en siRNA (ver el extracto y el párrafo que une las páginas 304 y 305). En particular, D2 divulga el reemplazo de por lo menos uno de los ribo-nucleósidos en el solapamiento 3' del siRNA con 2-hidro-etil-fosfato o fracciones cerradas de nucleósidos (ver la figura 3),

Más aún, D2 puntualiza que la interferencia de RNA se previene dependiendo de la naturaleza de la modificación química de los 3'-extremos del duplex de RNA.

1.3 D3 divulga las moléculas de ácido nucleico, por ejemplo de RNA y siRNA, las cuales comprenden una estructura 3' cerrada para proteger las moléculas de ácido nucleico de la degradación de nucleasa (ver extracto y la página 44, líneas 23-39). En particular D3 divulga una lista de estructuras 3' cerradas preferidas,

**OPINIÓN ESCRITA DE LA
AUTORIDAD INTERNACIONAL
DE BÚSQUEDA (HOJA SEPARADA)**

**Solicitud internacional No.
PCT/EP2004/009599**

entre ellas, derivados de fosfato, fosforotioatos, fosforoamidatos y nucleósidos abásicos invertidos (ver página 45, líneas 8-17).

- 1.4 D4- D8 divulgan las moléculas RNA que interfieren en las formas duplex con extremos cerrados y modificaciones de extremo 3'- cerradas (ver D4: extracto; la pagina 8, líneas 3-25; tablas 1 y 2) (ver D5: extracto; página 12; tabla 1 en la página 14) (ver D6: parágrafo que une las páginas 65 y 66; tabla 1, compuestos 135, 137, 140 y 141; la figura 22) (ver D7: página 16, último parágrafo; página 88, último parágrafo; la figura 10) (ver D8, página 48, líneas 22-26; página 97, segundo parágrafo; reivindicaciones 8, 9, 170, 171).
2. APLICABILIDAD INDUSTRIAL (Artículo 33(4) del PCT)
- 2.1 Para la aceptación de las presentes reivindicaciones 8, 9 y 13 sobre la pregunta de si ellas son aplicables industrialmente, no existen criterios unificados en los Estados contratantes del PCT. La patentabilidad puede también ser dependiente de la formulación de las reivindicaciones. La Oficina Europea de Patentes, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable la materia sujeto de las reivindicaciones para el uso de un compuesto en un tratamiento médico, pero puede permitir, si embargo, reivindicar un compuesto conocido para un primer uso en un tratamiento médico y el uso de un compuesto tal para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.
- 2.1^a Las reivindicaciones 8, 9, 12 y 13 se relacionan con métodos y usos para la inhibición de un gen objetivo, los cuales pueden llevarse a cabo en vivo en el cuerpo humano/animal (ver también la descripción en la página 7, último parágrafo).
- 2.2 Las reivindicaciones 1, 7, 10 y 11 se relacionan con duplex que median la interferencia de RNA y sus equipos y composiciones farmacéuticas, que pueden hacerse en la industria farmacéutica, aunque ellos no se deben considerar aplicables industrialmente de acuerdo con el Artículo 33(4) del PCT.
3. NOVEDAD (Artículo 33(2) del PCT) y PASO INVENTIVO (Artículo 33(3) del PCT).
- 3.1 Teniendo en cuenta la falta de claridad y la interpretación provista en la definición de la reivindicación (ver punto G.1 abajo), la materia sujeto de la reivindicación 1 no puede considerarse novedosa puesto que se ha anticipado, por ejemplo, por las estructuras del duplex de RNA que interfieren con 3'-sobrelapamientos (donde el sobrelapamiento eventualmente de nucleósidos modificados) y/o estructuras 3'-cerradas divulgadas en D1, D2 y D3 (ver puntos 1.1^a, 1.2 y 1.3 de arriba).
- 3.2 Independientemente de la anterior observación, la materia sujeto de la reivindicación 1 carece también de paso inventivo sobre D1, tomada sola o en combinación con D1 o D3.
- 3.2^a Se considera que D1 representa el estado relevante del arte puesto que divulga que los dsRNAs median efectivamente la interferencia de RNA con extremos cerrados (ver punto 1.1 de arriba).
- 3.2^b El problema a resolverse puede sin embargo visualizarse como la provisión de los dsRNAs de extremo cerrado con mejorada estabilidad hacia la degradación de nucleasa.
- 3.2^c La solución propuesta en la reivindicación 1 consiste en la modificación del terminal 3'-extremo de las moléculas de RNA, la cual comprende un enlace fosfo-éster. Esta solución no puede considerarse como que involucra ningún paso inventivo debido a que el arte previo sugiere/divulga muchas de estas modificaciones de 3'-extremo con el propósito de mejorar la estabilidad de los RNAs interferentes contra la degradación de nucleasa, sin tener en cuenta la presencia de fracciones de sobrelapamiento (ver puntos 1.1^a, 1.2 y 1.3 de arriba). La persona experta podría entonces poder tener acceso para resolver el problema puesto introduciendo cualesquiera de las modificaciones estabilizantes 3'-extremo terminales en las nuevas formas de extremo cerrado siRNA de D1, obteniendo así dsRNAs de acuerdo con la reivindicación 1.
- 3.3 Las reivindicaciones dependientes 2-7 no contienen ningunas características que las cuales, en combinación las características de cualquier reivindicación a la cual ellas hacen referencia, cumplan con los requerimientos del PCT con respecto a la novedad y/o al paso inventivo, dada la divulgación del arte previo.

OPINIÓN ESCRITA DE LA
AUTORIDAD INTERNACIONAL
DE BÚSQUEDA (HOJA SEPARADA)

Solicitud internacional No.
PCT/EP2004/009599

- 3.4 La materia sujeto de las reivindicaciones 8-13 no puede considerarse como novedosa y/o como que involucra un paso inventivo ya que como el dsRNA de la independiente reivindicación 1 no cumple con los mismos requerimientos debido a que el arte previo concierne además con usos farmacéuticos y médicos de los dsRNAs interferentes (ver por ejemplo los extractos de D1, D2 y D3).

Re ítem VI

Algunos documentos citados

Algunos documentos publicados

No. solicitud	Fecha publicación	Fecha presentación	Fecha prioridad
			(reivindicación válida)
Patente No.	(día/mes/año)	(día/mes/año)	(día/mes/año)
EP 1389837	18.02.2004	05.08.2002	-
WO 2004/015107	19.02.2004	05.08.2003	05.08.2002
WO 03/070918	28.08.2003	20.02.2003	20.02.2002
WO 2004/092383	28.08.2003	13.04.2004	15.04.2003
WO 2004/090105	21.10.2004	01.04.2004	02.04.2003

Re ítem VIII

Algunas observaciones sobre la solicitud internacional

C. CLARIDAD y CONCISIÓN (Artículo 6 del PCT)

- C.1 La materia sujeto de la reivindicación 1 no es clara con respecto a la característica del extremo cerrado de la dsRNA reivindicada debido a las amplias posibilidades de sustitución en la fracción 3'-extremo de la fórmula I (ver "...puede sustituirse por hetero átomos adicionales..." en la reivindicación 1). Más aún, la presente solicitud divulga moléculas de RNA modificadas de 3'-extremo, las cuales corresponden a dsRNAs que tienen solapamientos de nucleósidos modificados (ver tabla 1). La solicitud no indica claramente si estos dsRNAs no cerrados son modalidades de la invención o parte del arte previo.
- C.1^a Consecuentemente, el término "extremo cerrado" no es claro en el contexto de la reivindicación y no puede considerarse como limitante del alcance de la reivindicación con respecto a la posibilidad de que tenga fracciones de solapamiento de algunos oligo-nucleótidos en el 3'-extremo.
- C.2 La expresión "de acuerdo con la presente invención" usada en la reivindicación 12 es vaga y deja duda al lector en cuanto al significado de las características técnicas de la molécula dsRNA a la cual se hace referencia, haciendo confusa así la definición de dicha reivindicación.
- C.3 Aunque las reivindicaciones 8 y 13 se han redactado como reivindicaciones independientes separadas, éstas parecen relacionarse efectivamente con la misma materia sujeto y difieren la una de la otra solo con respecto a la definición de la materia sujeto para la cual se visualiza la protección o respecto a la terminología usada. Las reivindicaciones anteriormente mencionadas no tienen consecuentemente concisión y como tales no cumplen con los requerimientos del Artículo 6 del PCT.
- C.4 El aspecto de la invención descrito en la página 8 (ver el tercer párrafo) no se encuentra dentro del alcance de las reivindicaciones. Esta inconsistencia entre las reivindicaciones y la descripción ocasiona dudas respecto a la materia para la cual se piensa la protección, volviendo así confusas las reivindicaciones.

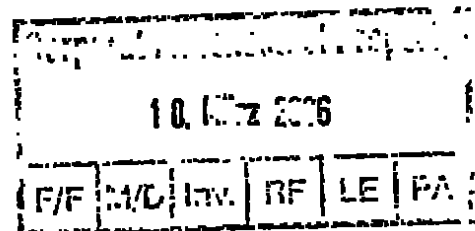
From the INTERNATIONAL BUREAU

98 11

PCT**NOTIFICATION CONCERNING
TRANSMITTAL OF COPY OF INTERNATIONAL
PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(CHAPTER I OF THE PATENT COOPERATION
TREATY)**

(PCT Rule 44bis.1(c))

To:

**GRUBB, Philip
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
CH-4002 Basel
SUISSE****Date of mailing (day/month/year)
09 March 2006 (09.03.2006)****Applicant's or agent's file reference
DC/4-33332A****IMPORTANT NOTICE****International application No.
PCT/EP2004/009599****International filing date (day/month/year)
27 August 2004 (27.08.2004)****Priority date (day/month/year)
28 August 2003 (28.08.2003)****Applicant****NOVARTIS AG et al****The International Bureau transmits herewith a copy of the international preliminary report on patentability (Chapter I of the Patent Cooperation Treaty)****The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland****Authorized officer****Yolaine Cussac****Facsimile No. +41 22 740 14 35****Facsimile No. +41 22 338 70 80**

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter I of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 44bis)

Applicant's or agent's file reference DC/4-33332A	FOR FURTHER ACTION	See item 4 below
International application No. PCT/EP2004/009599	International filing date (day/month/year) 27 August 2004 (27.08.2004)	Priority date (day/month/year) 28 August 2003 (28.08.2003)
International Patent Classification (8th edition unless older edition indicated) See relevant information in Form PCT/ISA/237		
Applicant NOVARTIS AG		

1. This international preliminary report on patentability (Chapter I) is issued by the International Bureau on behalf of the International Searching Authority under Rule 44 bis.1(a).

2. This REPORT consists of a total of 11 sheets, including this cover sheet.

In the attached sheets, any reference to the written opinion of the International Searching Authority should be read as a reference to the international preliminary report on patentability (Chapter I) instead.

3. This report contains indications relating to the following items:

- | | |
|--|---|
| ☒ Box No. I | Basis of the report |
| ☒ Box No. II | Priority |
| ☒ Box No. III | Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability |
| ☐ Box No. IV | Lack of unity of invention |
| ☒ Box No. V | Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement |
| ☒ Box No. VI | Certain documents cited |
| ☐ Box No. VII | Certain defects in the international application |
| ☒ Box No. VIII | Certain observations on the international application |

4. The International Bureau will communicate this report to designated Offices in accordance with Rules 44bis.3(c) and 93bis.1 but not, except where the applicant makes an express request under Article 23(2), before the expiration of 30 months from the priority date (Rule 44bis .2).

	Date of issuance of this report 28 February 2006 (28.02.2006)
The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Yolaine Cussac
Facsimile No. +41 22 740 14 35	Telephone No. +41 22 338 70 80

Form PCT/IB/373 (January 2004)

PATENT COOPERATION TREATY

109 12

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

REC'D 17 DEC 2004

28/02

PO

PO

PCT

To:

see form PCT/ISA220

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing

(day/month/year) see form PCT/ISA210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2004/009599

International filing date (day/month/year)
27.08.2004

Priority date (day/month/year)
28.08.2003

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C12N15/11, A61K48/00

Applicant
NOVARTIS AG

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 65.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80296 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx 523056 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Fausti, S

Telephone No. +49 89 2399-7389



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No. **PCT/EP2004/009599**

24
101

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
 - ☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☒ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☒ in written format
 - ☒ in computer readable form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☒ contained in the international application as filed.
 - ☒ filed together with the international application in computer readable form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2004/009599

15
102

Box No. II Priority

1. ☐ The following document has not been furnished:

☐ copy of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43bis.1 and 66.7(a)).

☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43bis.1 and 66.7(b)).

Consequently it has not been possible to consider the validity of the priority claim. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date is the claimed priority date.

2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the International filing date indicated above is considered to be the relevant date.

3. ☒ It has not been possible to consider the validity of the priority claim because a copy of the priority document was not available to the ISA at the time that the search was conducted (Rule 17.1). This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date is the claimed priority date.

4. Additional observations, if necessary:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2004/009599

103

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
☒ claims Nos. 8, 9 and 13 (with respect to industrial applicability)

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 8, 9 and 13 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

- ☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.
☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form ☐ has not been furnished
☐ does not comply with the standard

the computer readable form ☐ has not been furnished
☐ does not comply with the standard

- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
☐ See separate sheet for further details

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2004/009599

194

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	-
	No: Claims	1-13
Inventive step (IS)	Yes: Claims	-
	No: Claims	1-13
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-7,10-12
	No: Claims	-

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)

and/or

2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)

see form 210

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

103

Re Item III

N n-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

N.1 Claims 8, 9, 12 and 13 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT, namely methods of treatments of the human/animal body. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. DOCUMENTS.

Reference is made to the following documents:

- D1: Czauderna F. et Al., *Nucleic Acids Research* (2003) Vol. 31, No. 11, Pages 2705-2716;
- D2: Hamada M. et Al., *Antisense & Nucleic Acid Drug Development* (2002) Vol. 12, No. 5, Pages 301-309;
- D3: WO 02/096927 A;
- D4: EP1389637 A;
- D5: WO 2004/015107 A;
- D6: WO 03/070918 A;
- D7: WO 2004/092383 A;
- D8: WO 2004/090105 A;

- 1.1 D1 teaches that overhangs are not essential for RNA interference in mammalian cells (see figure 2 and the paragraph of the left-hand column on page 2707).
- 1.1^a In addition, D1 discloses oligonucleotide chemical modifications, which are similar to the ones used to stabilize conventional antisense molecules and ribozymes, for the purpose of increasing siRNA stability and resistance to nuclease degradation (see the left-hand column of page 2710, figures 1 and 3). In particular, the oligonucleotide modifications proposed in D1 are the internal 2'-O-methylation and

terminal modifications of the 5'- and/or 3'-ends with inverted abasic nucleosides or aminoalkylphosphate moieties.

- 1.2 D2 discloses the effects on RNAi of the chemical modification of the 3'-end(s) in siRNAs (see the abstract and the paragraph joining pages 304 and 305). In particular, D2 discloses the replacement of at least one of the ribonucleosides on the 3' overhang of the siRNA with 2-hydroxyethylphosphate or locked nucleoside moieties (see figure 3). Moreover, D2 points out that RNA interference is prevented depending on the nature of the chemical modification at the 3'-ends of the RNA duplex.
- 1.3 D3 discloses nucleic acid molecules, e.g. ds RNA and siRNA, which comprise a 5' and/or 3'-cap structure for protecting the nucleic acid molecules from nuclease degradation (see abstract and page 44, lines 23-29). In particular, D3 discloses a list of preferred 3'-cap structures, among which phosphate derivatives, phosphorothioates, phosphoramidates and inverted abasic nucleosides (see page 45, lines 8-17).
- 1.4 D4-D8 disclose interfering RNA molecules in duplex forms with blunt end(s) and 3'-end modifications (see D4: abstract; page 6, lines 3-25; tables 1 and 2) (see D5: abstract; page 12; table 1 on page 14) (see D6: paragraph joining pages 65 and 66; table I, compounds 135, 137, 140 and 141; figure 22) (see D7: page 16, last paragraph; page 88, last paragraph; figure 10) (see D8, page 48, lines 22-26; page 97, second paragraph; claims 8, 9, 170, 171).

2. INDUSTRIAL APPLICABILITY (Art. 33(4) PCT).

- 2.1 For the assessment of the present claims 8, 9 and 13 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.
- 2.1^a Claims 8, 9, 12 and 13 relate to methods and uses for the inhibition of a target

26
197

gene, which can be carried out in vivo on the human/animal body (see also the description on page 7, last paragraph).

2.2 Claims 1-7, 10 and 11 relate to RNA duplex mediating RNA interference, kits and pharmaceutical compositions thereof, which can be made in the pharmaceutical industry, hence they are to be considered industrially applicable according to Article 33(4) PCT.

3. NOVELTY (Art. 33(2) PCT) and INVENTIVE STEP (Art. 33(3) PCT).

3.1 In view of the lack of clarity and the interpretation given to the claim definition (see point C.1 below), the subject-matter of claim 1 cannot be considered novel ~~because it is anticipated, for example, by the interfering RNA duplex structures~~ with 3'-overhangs (wherein the overhang eventually consists of modified nucleosides) and/or 3'-cap structures disclosed in D1, D2 and D3 (see points 1.1^a, 1.2 and 1.3 above).

3.2 Independently from the observation above, the subject-matter of claim 1 lacks also an inventive step over D1, taken alone or in combination with D2 or D3.

3.2^a D1 is considered to represent the relevant state of the art because it discloses that dsRNAs with blunt-ends effectively mediate RNA interference (see point 1.1 above).

3.2^b The problem to be solved can therefore be regarded as the provision of blunt-ended dsRNAs with improved stability towards nuclease degradation.

3.2^c The solution proposed in claim 1 consists in the 3'-end terminal modification of the RNA molecules, which comprises a phospho-ester linkage. This solution cannot be considered as involving any inventive step because the prior art suggests/discloses many of these 3'-end modifications for the purpose of improving the stability of interfering RNAs against nuclease degradation, irrespective of the presence of overhang moieties (see points 1.1^a, 1.2 and 1.3 above). The skilled person would therefore have attempted to solve the problem posed by introducing any of these stabilizing 3'-end terminal modifications in the new blunt-end siRNA forms of D1, thereby obtaining dsRNAs according to claim 1.

3.3 Dependent claims 2-7 do not contain any features which, in combination with the features of any claim to which they refer, meet the requirements of the PCT in

respect of novelty and/or inventive step, given the disclosure of the prior art.

- 3.4 The subject-matter of claims 8-13 cannot be considered as being novel and/or involving an inventive step in so far as the dsRNA of independent claim 1 does not fulfil the same requirements because the prior art also concern medical and pharmaceutical uses of the disclosed interfering dsRNAs (see for example the abstracts of D1, D2 and D3).

Re Item VI

Certain documents cited

Certain published documents

Application No Patent No	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
EP 1389637	18.02.2004	05.08.2002	-
WO 2004/015107	19.02.2004	05.08.2003	05.08.2002
WO 03/070918	28.08.2003	20.02.2003	20.02.2002
WO 2004/092383	28.10.2004	13.04.2004	15.04.2003
WO 2004/090105	21.10.2004	01.04.2004	02.04.2003

Re Item VIII

Certain observations on the international application

C. CLARITY and CONCISENESS (Art. 6 PCT).

- C.1 The subject-matter of claim 1 is unclear with respect to the blunt end feature of the claimed dsRNA because of the broad possibilities of substitution at the 3'-capping moiety of formula I (see "...can be substituted by additional heteroatoms..." in claim 1). Moreover, the present application discloses 3'-end modified RNA molecules, which correspond to dsRNAs having overhangs of modified nucleosides (see table 1). The application does not clearly indicate if these unblunted dsRNAs are embodiments of the invention or part of the prior art.

C.1^a Hence, the term "blunt end" is not clear in the claim context and cannot be

considered as limiting the claim scope with respect to the possibility of having overhang moieties of few oligonucleotides at the 3'-end.

C.2 The expression "according to the present invention" used in claim 12 is vague and leaves the reader in doubt as to the meaning of the technical features of the dsRNA molecule to which it refers, thereby rendering the definition of the subject-matter of said claim unclear.

C.3 Although claims 8 and 13 have been drafted as separate independent claims, they appear to relate effectively to the same subject-matter and to differ from each other only with regard to the definition of the subject-matter for which protection is sought or in respect of the terminology used. The aforementioned claims therefore lack conciseness and as such do not meet the requirements of Article 6 PCT.

C.4 The aspect of the invention described on page 8 (see the third paragraph) does not fall within the scope of the claims. This inconsistency between the claims and the description leads to doubt concerning the matter for which protection is sought, thereby rendering the claims unclear.