

Doctor

José Luis Salazar López

Director de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-257480-00006-0000

Fecha: 2015-08-10 12:39:05
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASE NACIONAL I
Folios: 7

Asunto: Radicación 13-257480
No.:
Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 419
Oficio No.: 2862
Referencia: Respuesta Oficio de
Fondo

[Handwritten mark]

MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO, abogado, identificado con la cédula de ciudadanía No. 80.421.942 de Bogotá y con la tarjeta profesional No. 74.555 del Consejo Superior de la Judicatura, en calidad de apoderado del solicitante **REGULUS THERAPEUTICS INC.** doy respuesta al **Oficio No. 2862**, de conformidad con el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, y de acuerdo con los siguientes argumentos:

4. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literal (d))

En estricto cumplimiento de lo señalado por el Examinador, las reivindicaciones 27 – 40, no aceptadas por definir un método terapéutico, han sido eliminadas.

5. Reivindicaciones relativas a un uso o segundo uso (Art 14 y 21 D 486)

En estricto cumplimiento de lo señalado por el Examinador, las reivindicaciones 41 – 51, rechazadas por no ser patentables al referirse al uso de un compuesto, también han sido eliminadas.

6. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

El Examinador ha objetado la reivindicación 1 por no estar supuestamente sustentada en la descripción y porque engloba "una gran variedad de compuestos...". El Examinador objetó también las reivindicaciones 1 a 6 y 8 a 21 por ser supuestamente "poco claras ya que definen un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que es complementario a miR-21 en función de alternativas con respecto a los componentes estructurales...". También las reivindicaciones 1 a 7, 15 y 16 han sido objetadas como supuestamente "confusas ya que los términos "al menos" y "opcionalmente" son imprecisos y no hacen posible distinguir la invención del arte previo". Finalmente, el Examinador objetó la reivindicación 7 supuestamente por no estar sustentada "ya que hace referencia a porcentajes de homología de secuencia de nucleobases del oligonucleótido modificado relativo a la secuencia de nucleobases de miR-21."

Aún cuando se disiente respetuosamente con el Examinador respecto a las objeciones emitidas, y sin consentir las mismas, la Solicitante ha modificado las reivindicaciones en beneficio de una resolución expeditiva de la solicitud. En efecto, las reivindicaciones 1 y 2 han sido modificadas como se observa en las Reivindicaciones adjuntas. Las reivindicaciones 1 y 2 han sido enmendadas para definir oligonucleótidos modificados que consisten en 16 a 22 (reivindicación 1) o 16 a 19 (reivindicación 2) nucleósidos vinculados, en donde el oligonucleótido modificado comprende 16 a 22 (reivindicación 1) o 16 a 19 (reivindicación 2) nucleótidos contiguos de ciertos patrones específicos de modificaciones de nucleótidos. Vale destacar que la memoria descriptiva sustenta adecuadamente las reivindicaciones 1 y 2, y que las reivindicaciones son claras. Por ejemplo, la memoria describe al menos siete compuestos que caen dentro de los alcances estrechos de las reivindicaciones 1 y/o 2,

todos los cuales son inhibidores efectivos de miR-21. Ver descripción en Tablas B y D. La memoria provee una amplia descripción de nucleósidos no-bicíclicos, nucleósidos bicíclicos, y nucleósidos modificados que pueden ser utilizados en los patrones reivindicados. Ver por ejemplo, la memoria descriptiva en páginas 104 a 108. También hay que destacar que las reivindicaciones, tal como están, son claras para un experto común en la materia, quien reconocería que los patrones de modificaciones de nucleósidos definen un espectro estrecho de compuestos que son especialmente inhibidores activos de miR-21.

Con respecto a la objeción del Examinador a la expresión "al menos", la misma se ha eliminado en todas las reivindicaciones posibles. Sin embargo se solicita permitir su uso en la reivindicación 10 que expresa "en donde al menos una citosina es una citosina de metil 5" y la reivindicación 16 que dice "en donde al menos un vínculo internucleósido es un vínculo internucleósido modificado." Estas reivindicaciones son muy claras para un experto en la materia, quien reconocería que "por lo menos una" significa uno o más, citosinas o vínculos internucleósidos en los compuestos reivindicados. En otras palabras, "por lo menos una" en las reivindicaciones 10 y 16 define un alcance con un límite inferior y el superior está subordinado a la cantidad presente. Además, las reivindicaciones son fácilmente distinguibles del arte previo porque los patrones reivindicados de las modificaciones de nucleósidos son novedosos e inventivos, independientemente de cuantas citosinas de metil 5 y/o vínculos internucleósidos estén comprendidos en el compuesto.

Con respecto a la objeción del Examinador en cuanto al porcentaje de complementariedad en la reivindicación 7 (ahora reivindicación 3), solamente para acelerar el trámite y sin consentir a la objeción, la reivindicación 3 ha sido enmendada para leerse "100% complementario" únicamente. Tal enmienda da respuesta a la objeción.

7. Unidad de invención (Art 25 D 486)

El Examinador manifestó que las reivindicaciones carecen de unidad y además alegó que los patrones nucleósidos I, II, III, IV y V no "tienen ni un solo concepto inventivo en común...".

Únicamente para acelerar el trámite y sin consentir a la objeción, las reivindicaciones 3 a 5 han sido excluidas en las Reivindicaciones enmendadas adjuntas. Las reivindicaciones 1 y 2 expresan patrones específicos I y II, respectivamente. Los patrones I y II comparten la secuencia "NB-NQ-NQ-NB-(NQ-NQNQ-NB)3-NQ-NZ," y difieren solamente en la última 5, que es (R)X en el patrón I y NM en el patrón II. Las reivindicaciones 1 y 2 por lo tanto comparten un concepto inventivo en común que se describe en detalle más abajo.

8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Análisis de patentabilidad para el grupo inventivo (I)

Nivel inventivo (Art18 D486)

El Examinador manifestó que la reivindicación 1 carece de nivel inventivo en vista de los documentos D1 (WO 2007/027894) y D2 (WO 2009/106367). El Examinador dijo que "una persona experta en la materia incluiría las modificaciones estructurales de nucleósidos en D2 y las enseñanzas para el desarrollo de los oligonucleótidos modificados que son complementarios a miR-21, revelados en D1, a fin de arribar, de este modo, a la materia de la reivindicación 1 de la solicitud." El Examinador manifestó que "no hay evidencia de avances o de un efecto técnico sorprendente asociado con el diseño de los oligonucleótidos complementarios a miR-21, teniendo en cuenta el patrón nucleósido reivindicado en la reivindicación correspondiente.". Finalmente, el Examinador también manifestó que los compuestos 25116 y 25117 "no eran inhibidores miR-21 efectivos" y no solucionan el problema técnico presentado en la solicitud.

Nuevamente, a los fines de no obstruir la prosecución de este trámite pero sin consentir la objeción, las reivindicaciones 1 y 2 fueron enmendadas según se observa en las Reivindicaciones Enmendadas adjuntas. Las reivindicaciones 1 y 2 no abarcan los compuestos 25116 y 25117. Sin embargo, hay que destacar que los compuestos reivindicados son especialmente inhibidores efectivos de la actividad miR-21. Esto puede leerse en la memoria descriptiva, páginas 38 y 39, como sigue:

Para identificar inhibidores potentes de miR-21, se diseñaron grandes cantidades de compuestos anti-miR-21. Los compuestos variaban en longitud, en la cantidad, disposición e identidad de los nucleósidos bicíclicos y los nucleósidos no bicíclicos. Una serie inicial de compuestos se sometió a prueba en un ensayo de luciferasa in vitro, que identificó un subconjunto de compuestos como compuestos activos in vitro. Estos compuestos activos in vitro a continuación se evaluaron en ensayos in vivo para identificar aquellos compuestos que son inhibidores potentes de miR-21 in vivo. A partir de las detecciones iniciales in vitro e in vivo, se seleccionaron determinados compuestos como la base para el diseño de compuestos adicionales. Las correlaciones observadas experimentalmente entre la estructura y la actividad (in vitro e in vivo) se usaron para informar el diseño de estos compuestos adicionales, con variaciones adicionales en la longitud, selección y disposición de los nucleósidos bicíclicos y no bicíclicos. A continuación, se repitieron los ensayos de detección in vitro e in vivo para estos compuestos adicionales. Determinados compuestos también se evaluaron para determinar otras propiedades, por ejemplo, susceptibilidad a la actividad de exonucleasa. Se observó que los compuestos más activos in vitro no eran necesariamente los compuestos más activos in vivo y además que algunos compuestos moderadamente activos in vitro eran compuestos altamente activos in vivo. De 178 compuestos sometidos a detección in vitro durante este proceso, se identificaron 60 como activos en el ensayo de luciferasa. De estos 60 compuestos activos in vitro, se identificó un

*subconjunto como activo in vivo. **A lo largo de este proceso iterativo de diseño y detección de compuestos, se observó que los compuestos que tenían patrones específicos de modificaciones bicíclicas y no bicíclicas eran inhibidores potentes de miR-21 in vivo.***

Las reivindicaciones 1 y 2 expresan patrones nucleósidos que representan especialmente inhibidores efectivos de la actividad miR-21, y por lo tanto, son inventivos con respecto a D1 y/o D2.

De acuerdo con todo lo anterior, se solicita al Examinador la reconsideración de sus objeciones y la subsecuente concesión de la solicitud.

Anexos

1. Adjunto a la presente contestación, el capítulo de reivindicaciones ajustado de acuerdo con las recomendaciones del Examinador.

Notificaciones

Recibiré notificaciones en la secretaría de su Despacho; en mis oficinas de abogado ubicadas en la Calle 67 No. 7 - 35, oficina 1204, teléfono 3192900, fax 3210295, Bogotá D.C., Colombia, o; al correo electrónico apenaranda@gpzlegal.com.

Atentamente,

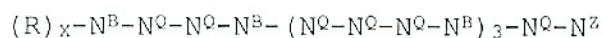
MAURICIO JARAMILLO C.
C.C. 80.421.942 de Bogotá
T.P. 74.555 del C.S. de la J.

dbd Adjunto: Lo anunciado

REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

1. Un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que consiste en 16 a 22 nucleósidos ligados, en donde la secuencia de nucleobase del oligonucleótido modificado es complementaria a miR-21 (SEQ ID NO: 1) y en donde el oligonucleótido modificado comprende al menos 16 a 22 nucleósidos contiguos del siguiente patrón de nucleósidos I en el sentido 5' a 3':



en donde cada R es, independientemente, un nucleósido no bicíclico; X es de 1 a 4;

cada N^B es, independientemente, un nucleósido bicíclico;

cada N^Q es, independientemente, un nucleósido no bicíclico; y

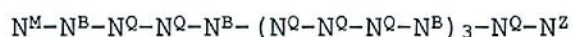
cada N^Z es un nucleósido modificado, y en donde

(i) cada nucleoside bicíclico comprende una nucleobase no metilada, o

(ii) no más de dos nucleosides bicíclicos son 2'-O-metoxietil nucleósidos y cada uno de los otros nucleósidos bicíclicos es un β -D-deoxiribonucleósido.

2. Un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que consiste en 16 a 19 nucleósidos ligados, en donde la secuencia de nucleobase del oligonucleótido modificado es complementaria a miR-21 (SEQ ID NO: 1) y en donde el oligonucleótido modificado comprende 16 a 19

nucleósidos contiguos del siguiente patrón de nucleósidos II en el sentido 5' a 3':



en donde N^M es, independientemente, un nucleósido modificado que no es un nucleósido bicíclico;

cada N^B es, independientemente, un nucleósido bicíclico;

cada N^Q es, independientemente, un nucleósido no bicíclico; y

N^Z es, independientemente, un nucleósido modificado, y en donde

(i) cada nucleósido bicíclico comprende una nucleobase no metilada, o

(ii) no más de dos nucleósidos bicíclicos son 2'-O-metoxietil nucleósidos y cada uno de los otros nucleósidos bicíclicos es un β -D-deoxiribonucleósido.

3. El compuesto de las reivindicaciones 1 ó 2, en donde la secuencia de nucleobase del oligonucleótido modificado es 100% complementaria a la secuencia de nucleobase de miR-21 (SEQ ID NO: 1).

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde cada nucleósido bicíclico se selecciona independientemente de un nucleósido LNA, un nucleósido cEt y un nucleósido ENA.

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde cada nucleósido bicíclico es un nucleósido S-cEt.

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde cada nucleósido bicíclico es un nucleósido LNA.

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde cada nucleósido no bicíclico se selecciona independientemente de un β -D-desoxirribonucleósido y un nucleósido 2'-O-metoxietilo.

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en donde cada nucleósido no bicíclico es un β -D-desoxirribonucleósido.

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en donde cada nucleósido no bicíclico es un nucleósido 2'-O-metoxietilo.

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en donde al menos una citosina es una citosina 5-metilo, o en donde cada citosina es una citosina 5-metilo.

11. El compuesto de la reivindicación 1, en donde:

a) R consiste en cuatro nucleósidos ligados $N^{R1}-N^{R2}-N^{R3}-N^{R4}$, en donde N^{R1} es un nucleósido 2'-O-metoxietilo y cada uno de $N^{R2}-N^{R3}-N^{R4}$ es un β -D-desoxirribonucleósido;

cada N^B es un nucleósido S-cEt;

cada N^Q es un β -D-desoxirribonucleósido; y

N^Z es un nucleósido 2'-O-metoxietilo;

b) cada R es un nucleósido 2'-O-metoxietilo; X es 1;

cada N^B es un nucleósido S-cEt;

cada N^Q es un β -D-desoxirribonucleósido; y

N^Z es un nucleósido 2'-O-metoxietilo;

c) cada R es un nucleósido 2'-O-metoxietilo; X es 1;

cada N^B es un nucleósido S-cEt;

cada N^Q es un nucleósido 2'-O-metoxietilo; y

N^Z es un nucleósido 2'-O-metoxietilo;

d) cada R es un nucleósido 2'-O-metoxietilo; X es 1;

cada N^B es un nucleósido S-cEt;

cada N^Q es un β -D-desoxirribonucleósido; y

N^Z es un nucleósido S-cEt;

e) cada R es un nucleósido 2'-O-metoxietilo; X es 1;

cada N^B es un nucleósido LNA;

cada N^Q es un β -D-desoxirribonucleósido; y

N^Z es un nucleósido 2'-O-metoxietilo; o

f) cada R es un nucleósido 2'-O-metoxietilo; X es 1;

cada N^B es un nucleósido LNA;

cada N^Q es un β -D-desoxirribonucleósido; y

N^Z es un nucleósido LNA.

12. El compuesto de la reivindicación 2, en donde:

a) N^M es un nucleósido 2'-O-metoxietilo;

cada N^B es un nucleósido S-cEt;

cada N^Q es un β -D-desoxirribonucleósido; y
 N^Z es un nucleósido 2'-O-metoxietilo;
 b) N^M es un nucleósido 2'-O-metoxietilo;
 cada N^B es un nucleósido S-cEt;
 cada N^Q es un nucleósido 2'-O-metoxietilo; y
 N^Z es un nucleósido 2'-O-metoxietilo;
 c) N^M es un nucleósido 2'-O-metoxietilo;
 cada N^B es un nucleósido S-cEt;
 cada N^Q es un β -D-desoxirribonucleósido;
 cada N es un β -D-desoxirribonucleósido; y
 N^Z es un nucleósido S-cEt;
 d) N^M es un nucleósido 2'-O-metoxietilo;
 cada N^B es un nucleósido LNA;
 cada N^Q es un β -D-desoxirribonucleósido; y
 N^Z es un nucleósido 2'-O-metoxietilo; o
 e) N^M es un nucleósido 2'-O-metoxietilo;
 cada N^B es un nucleósido LNA;
 cada N^Q es un β -D-desoxirribonucleósido; y
 N^Z es un nucleósido LNA.

13. El compuesto de la reivindicación 1 en donde el oligonucleotide modificado tiene una estructura seleccionada de:

$T_E^{Me}C_EA_EA_EC_S A_E T_E C_S A_E G_E T_E C_S T_E G_E A_E U_S A_E A_E G_E C_S T_E A_E$, y
 $T_E^{Me}C_A A_C S A T_C S A G T_C S T G A U_S A A G C_S T A_E$;

en donde los nucleósidos no seguidos por un subíndice son β -D-deoxirribonucleósidos, los nucleósidos seguidos por el subíndice "E" son 2'-MOE nucleósidos, los nucleósidos seguidos por el subíndice "S" son S-cEt nucleósidos, y el

subíndice "Me" indica un grupo 5-metilo en la base del nucleósido.

14. El compuesto de la reivindicación 2 en donde el oligonucleotide modificado tiene una estructura seleccionada de:

A_EC_SATC_SAGTC_STGAU_SAAGC_STA_E,
A_EC_SA_ETEC_SA_EGE_{TE}C_STEGE_AU_SA_EA_EGE_CSTE_AE,
A_E^{Me}C_SAT^{Me}C_SAGT^{Me}C_STGAT_SAAG^{Me}C_STA_E,
A_EC_SATC_SAGTC_STGAU_SAAGC_STA_S, y
A_E^{Me}C_SAT^{Me}C_SAGT^{Me}C_STGAT_SAAG^{Me}C_STA_S;

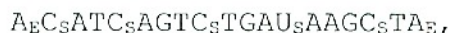
en donde los nucleósidos no seguidos por un subíndice son β-D-deoxiribonucleósidos, los nucleósidos seguidos por el subíndice "E" son 2'-MOE nucleósidos, los nucleósidos seguidos por el subíndice "S" son S-cEt nucleósidos, y el subíndice "Me" indica un grupo 5-metilo en la base del nucleósido.

15. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde el oligonucleótido modificado tiene la secuencia de nucleobase de SEQ ID NO: 3 o en donde el oligonucleótido modificado tiene la secuencia de nucleobase de SEQ ID NO: 4, y en donde cada T en la secuencia se selecciona independientemente de una T y un U.

16. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde al menos un enlace internucleósido es un enlace internucleósido modificado, o en donde cada enlace internucleósido es un enlace internucleósido modificado y en donde el enlace

internucleósido modificado es opcionalmente un enlace internucleósido fosforotioato.

17. Un oligonucleósido modificado que tiene la estructura:



en donde los nucleósidos no seguidos por un subíndice son β -D-deoxiribonucleósidos, los nucleósidos seguidos por el subíndice "E" son 2'-MOE nucleósidos, los nucleósidos seguidos por el subíndice "S" son S-cEt nucleósidos; y en donde cada enlace internucleósido es un enlace fosforotioato.

18. Una composición farmacéutica que comprende el oligonucleósido de la reivindicación 17 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

19. Un método para inhibir la actividad de miR-21 que comprende poner en contacto una célula con un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o el oligonucleósido modificado de la reivindicación 17.

20. El método de la reivindicación 19, en donde la célula está *in vivo* o en donde la célula está *in vitro*.

21. El método de la reivindicación 19 o 20 en donde la célula es un fibroblasto, una célula hiperproliferativa, un queratinocito o una célula hipóxica.

22. Un método para disminuir la expresión de colágeno en una célula que comprende poner en contacto una célula con un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o el oligonucleósido modificado de la reivindicación 17.