

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 14-109690- -4	FECHA: 2015-12-17 14:34:11
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 11
ACT: 519 TRASLADOINFORME	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO

Asunto: Radicación: 14-109690- -4
Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 519
Oficio: 15254
Folios: 11

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/US2012/065691				
Fecha de Presentación Internacional	16/11/2012				

Como resultado del examen de fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Radicado N° 14-109690-00000-0000	21/Mayo/2014
Reivindicaciones:	Radicado N° 14-109690-00000-0000	21/Mayo/2014
Dibujos:	Radicado N° 14-109690-00000-0000	21/Mayo/2014
Secuencias:	Radicado N° 14-109690-00000-0000	21/Mayo/2014
Prioridad:	US 61/561,710	18/Noviembre/2011
	US 61/615,618	26/Marzo/2012
	US 61/680,098	06/Agosto/2012

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque ésta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. En el presente caso se estudiarán las reivindicaciones 1 a 114 del capítulo reivindicatorio (Radicado N°. 14-109690-00000-0000).

Título de la solicitud: “AGENTES DE iARN, COMPOSICIONES Y MÉTODOS DE USO DE LOS MISMOS PARA TRATAR ENFERMEDADES ASOCIADAS CON TRANSTIRETINA (TTR)”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar tratamientos efectivos para enfermedades asociadas con la transtiretina (TTR).

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un agentes de iARN, por ejemplo, agentes de iARN de doble hebra, que se dirigen al gen de transtiretina (TTR). La presente invención también proporciona métodos para inhibir la expresión de TTR y métodos para tratar o prevenir una enfermedad asociada a transtiretina (TTR) en un sujeto utilizando los agentes de iARN.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 31/7088; C07H 21/00; C12N 15/113.

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

El objeto de las reivindicaciones 80-106 y 110-112 no es patentable de acuerdo con el Art citado, toda vez que se refieren a métodos para tratar o prevenir enfermedades asociadas con la transtiretina (TTR).

Por otra parte las reivindicaciones 44-48 se encabezan como composición, sin embargo la parte característica se refiere a la adecuación de la misma para hacerla apta para la administración a un sujeto, por lo que se considera que hacen referencia a métodos de tratamiento. De la misma forma, aunque las reivindicaciones 52-70 y 72-79 se encabezan como métodos para inhibir la expresión de TTR en una célula, de su parte característica se infiere que de hecho se refieren a la administración de un agente de iARN o de una composición que lo comprende a un sujeto, por lo que la materia allí reclamada es considerada una excepción a la patentabilidad.

5. Reivindicaciones relativas a un uso (Art 14 D 486)

La materia reclamada en las reivindicaciones 51-53 y 107-109 no es patentable, de acuerdo con el Art 14. Si bien las reivindicaciones se encabezan como “*métodos para inhibir la expresión de TTR en una célula*” corresponden al uso de los iARNs reclamados. Es evidente que la llamada etapa de “*poner en contacto dicha célula con un agente de iARN de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 41 o con una composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 43 a 50 en una cantidad efectiva para inhibir la expresión de dicha TTR en dicha célula*” corresponde al uso del iARN, aunque en su preámbulo se reclame como método. Se le aclara a la solicitante que cuando un método presenta una única etapa que corresponde a una aplicación, se considera que dicha aplicación es un uso.

6. De la solicitud de patente

Titulo

El título de la solicitud es ambiguo porque se refiere de forma general a “agentes de iARN”, sin embargo del capítulo reivindicatorio se comprende que la materia reclamada se refiere a ARN de doble hebra que comprenden una porción complementaria a un ARNm de la transtiretina, por lo cual se sugiere a la solicitante incluir dichas características estructurales para hacer el título más concreto y cercano al objeto reclamado.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

1. La reivindicación 1 no es clara porque para comprender el alcance de la materia reclamada, se debe ser caracterizar la molécula de ARN reclamada por su secuencia completa, la cual además debe ser adjuntada en un listado aparte con su respectivo SEQ ID NO, toda vez que la definición por medio de expresiones y términos ambiguos no permite establecer la secuencia de nucleótidos la que se refiere, por lo que la comparación con el estado de la técnica no es eficiente. De esta forma, se le sugiere a la solicitante la aclaración de las siguientes inconsistencias en la reivindicación:
 - No se define de manera clara la secuencia de nucleótidos que conforman los agentes de iARN que se reclaman. Se sugiere definirlos de acuerdo a las secuencias de nucleótidos por medio de los SEQ ID No correspondientes.
 - La expresión “*comprende una región complementaria a una parte de una transtiretina que codifica ARNm (TTR)*” no es clara. Se sugiere a la solicitante revisar la traducción al español, puesto que de acuerdo a la publicación internacional, esta se refiere a una región complementaria a una parte del ARN mensajero que codifica para la transtiretina (TTR).
 - Los términos “*aproximadamente*” y “*al menos*” no son limitativos, por lo que no permiten comprender los alcances de la materia reclamada. Se sugiere reemplazarlo por un rango concreto.
 - La fórmula III no es clara, puesto que no define las características estructurales de ninguno de los nucleótidos que la conforman o de la molécula de iARN que se reclama puesto que las expresiones: “*nucleótidos que son modificados*”, “*nucleótido saliente*”, “*motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos*” y “*se conjuga con al menos un ligando*” son ambiguas, por lo que no permiten limitar las características técnicas esenciales de este tipo de productos, es decir su secuencia. Se sugiere a la solicitante que defina la estructura de las moléculas reclamadas por medio de la secuencia de nucleótidos que la conforman y la estructura del ligando, que de acuerdo a la descripción corresponde a GalNAc3. Lo mismo es aplicable para las reivindicaciones 8-10.

Se sugiere al solicitante que caracterizar las posibles variantes estructurales de las secuencias reclamadas por su secuencia completa, la cual además debe ser adjuntada en un listado aparte con su respectivo SEQ ID NO, dichas variantes deben estar completamente sustentadas en la descripción.

2. La reivindicación 5 no es clara puesto que menciona un “*sitio de escisión de la hebra sentido*” el cual no había sido mencionado con anterioridad, y del cual no se define ninguna característica estructural. Se sugiere a la solicitante mencionar este sitio en la reivindicación independiente y especificar sus características esenciales.
3. Las reivindicaciones 1 a 5 no son concisas porque la manera en que se define las secuencias de las hebras sentido y antisentido de RNA, en las cuales se emplean las subsecuencias np, Na, Nb, XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Z'Z'Z no permiten comprender los alcances de la materia reclamada, ya que es posible obtener muchas opciones que no han sido exploradas por el solicitante e inclusive, se incluyen secuencias que no se encuentran comprendidas dentro del objeto de la solicitud. Además, esta forma de definir la solicitud hace que el objeto de la

solicitud sea de tal complejidad que no es posible definir de manera certera el verdadero alcance de la misma. Se sugiere definir las secuencias de las hebras sentido y antisentido en función de su SEQ ID N°.

4. La reivindicación 7 no es clara porque la redacción de la misma impide comprender si se refiere a una modificación sobre un nucleótido o una sustitución en lugar de un nucleótido. Se sugiere realizar las aclaraciones correspondientes.
5. Las reivindicaciones 11-16 no son claras puesto que mencionan unas “*regiones dúplex*” que no había sido mencionadas con anterioridad. Se sugiere a la solicitante mencionar estas regiones en la reivindicación independiente y especificar sus características estructurales.
6. La reivindicación 18 no es clara ni concisa porque:
 - Los términos “LNA”, “HNA”, “CeNA” no son claros, toda vez que no se define su significado. Se sugiere incluir el nombre o la estructura correspondiente a dichos grupos.
 - Define una gran cantidad de modificaciones posibles que no se encuentran soportadas en la descripción, puesto que en ella se enseñan únicamente moléculas de iARN que comprenden nucleótidos modificados por 2’ Ometilo, 2’ fluoruro, 2’ - O – alilo y 2’ - O C - alilo. Se sugiere limitar la materia reclamada a una razonable generalización de los compuestos sintetizados y ensayados, es decir que se encuentran soportados.
7. La reivindicación 20 no es clara porque la expresión “*enlazante ramificado bivalente o trivalente*” es ambiguo, por lo que no permite comprender los alcances de la materia reclamada. Se sugiere definir de manera concreta la estructura del enlazante.
8. La reivindicación 23 no se encuentra sustentada en la descripción, toda vez que no se demuestran ligandos de acuerdo a la estructura señalada en los que X corresponda a S. Se sugiere limitar la materia reclamada a una razonable generalización de los compuestos sintetizados y ensayados, es decir que se encuentran soportados.
9. La reivindicación 24 no es clara porque se considera redundante con respecto a la reivindicación 23, por lo que se sugiere que sea eliminada.
10. La reivindicación 25 no es clara ni concisa porque:
 - El término “*al menos*” no es limitativo, por lo que no permiten comprender los alcances de la materia reclamada. Se sugiere eliminarlo o reemplazarlo por un rango concreto.
 - La expresión “*conexión internucleótidos*” no es clara para definir la estructura de la molécula que se reclama. Se sugiere definir la forma en que dicha conexión se integra en la molécula reclamada.
 - Se definen dos tipos de “*conexiones*” sin embargo la descripción únicamente soporta moléculas en las que se encuentra presente un grupo fosfotiorato.
11. Las reivindicaciones 34 y 35 no son claras porque la expresión “*nucleótidos salientes*” es ambigua, por lo que no permite limitar o comparar las características técnicas esenciales de este tipo de productos, es decir su secuencia. Se sugiere a la solicitante que defina la estructura de las moléculas reclamadas por medio de la secuencia de nucleótidos que la conforman.

- 12.La reivindicación 36 no es clara porque el término “*al menos*” no es limitativo, por lo que no permiten comprender los alcances de la materia reclamada. Se sugiere eliminarlo o reemplazarlo por un rango concreto.
- 13.La reivindicación 39 no es clara porque se refieren a la descripción, según la expresión “*Que figuran en la tabla 1*”. Se le recuerda a la solicitante que el capítulo reivindicatorio debe ser claro y conciso por sí mismo, sin que sea necesario referirse a otras partes de la solicitud, por lo que se sugiere eliminar dicha referencia y definir los iARN reclamados usando su secuencia de nucleótidos.
- 14.Las reivindicaciones 40 y 41 no son claras porque definen la materia reclamada usando nomenclatura arbitraria dada por la solicitante en la descripción, según los términos , “AD-5144”, “AD-5145”, “AD-5146” y “AD-5147”, dicha nomenclatura no define las características esenciales de los iARNs reclamados, y no permite comprender sus límites, ni realizar la comparación con el estado de la técnica. Se sugiere a la solicitante eliminar la referencia a este tipo de nomenclatura y definir los iARN de acuerdo a sus características técnicas esenciales, como se mencionó anteriormente.
- 15.La reivindicación 42 no es clara porque se refieren a una célula que contiene un iARN de doble hebra, mas no identifica las características técnicas esenciales de la misma. Se sugiere a la solicitante modificar la redacción de la reivindicación mencionada especificando que se refiere a una línea celular transformada, y definir origen, tipo de célula y secuencias de polinucleótido introducidas (SEQ ID) correspondientes.
- 16.La reivindicación 43 no es clara porque al tratarse de una composición farmacéutica es necesario definir la identidad de sus componentes por medio de su nombre IUPAC, denominación común internacional o estructura. Se sugiere que se definan dichas características para la composición reclamada.
- 17.La reivindicación 113 no es clara porque:
- Se refiere al método de la reivindicación 46, sin embargo esta reivindicación reclama una composición. Se sugiere revisar la dependencia de la reivindicación.
 - Comprende únicamente un iARN e instrucciones para su uso, por lo que en realidad se refiere al uso de un iARN. Se sugiere eliminar la referencia a instrucciones de uso, e incluir las características de los elementos que conforman el kit.
- 18.La reivindicación 114 no es clara porque:
- Es dependiente de la reivindicación 74 que se refiere a un método de tratamiento, el cual no se considera materia patentable. Se sugiere modificar la dependencia de la reivindicación.
 - No se definen las características técnicas esenciales del kit reclamado. Se le aclara a la solicitante que este tipo de productos deben caracterizarse por medio de la identidad y proporciones de los componentes en dos o más composiciones que lo conforman, por su parte se considera que las instrucciones para el uso del kit son referencias implícitas a un método de tratamiento, que corresponde a materia no patentable. Se sugiere eliminar la referencia a instrucciones de uso, e incluir las características de los elementos que conforman el kit.
 - La descripción no presenta sustento para esta reivindicación, ya que no menciona o ejemplifica kits con estas características. Se sugiere limitar la solicitud a las modalidades que han sido ensayadas o producidas, es decir que se encuentran sustentadas.

Descripción (Art 28 D 486)

La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que el la persona del oficio normalmente versada en la materia pueda ejecutarla o reproducirla, toda vez que el capítulo descriptivo únicamente demuestra la obtención de moléculas de iARN que comprenden nucleótidos modificados por 2´Ometilo, 2´fluoruro, 2´- O – alilo y 2´- O C – alilo, las cuales están modificadas con un derivado de GluNAc, y no sustenta la infinidad de posibilidades abarcadas por la solicitante en el capítulo reivindicatorio.

Se requiere al solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

7. Unidad de invención (Art 25 D 486)

La solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere a 55 grupos inventivos.

Dado que las secuencias de nucleótidos reclamadas en la reivindicación 39 para la hebra sentido del agente de iARN, es decir las secuencias mostradas en la tabla 1 (SEQ ID No. 18-1109), no guardan características estructurales comunes, como se evidencia al realizar un proceso de alineamiento múltiple por Clustal Omega¹, se establecen 54 grupos, por otra parte las secuencias mencionadas en la reivindicación 40, las cuales no se mencionan en la tabla 1, conforman el grupo inventivo 55, tal como se muestra a continuación:

1. Grupo inventivo 1. Agente de iARN de doble hebra en la que la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de las SEQ ID NO: 270, 281, 287, 290, 293, 297, 417, 430, 266, 285, 328, 419, 329, 415, 418.
2. Grupo inventivo 2. Agente de iARN de doble hebra en la que la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de las SEQ ID NO: 426, 428, 421, 424.
3. Grupo inventivo 3. Agente de iARN de doble hebra en la que la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de las SEQ ID NO: 314, 409, 323, 267-269, 271-280, 282-284, 286, 288-292, 294-296, 298-313, 315-322, 324-327, 330-408, 410-416, 420, 422, 423, 425, 427, 429, 431, 432-437,
4. Grupo inventivo 4. Agente de iARN de doble hebra en la que la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de las SEQ ID NO: 582-585.
5. Grupo inventivo 5. Agente de iARN de doble hebra en la que la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de las SEQ ID NO: 438-449, 450-452, 454-463,
6. Grupo inventivo 6. . Agente de iARN de doble hebra en la que la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de las SEQ ID NO: 464-483.
7. Grupo inventivo 7. Agente de iARN de doble hebra en la que la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de las SEQ ID NO: 906-943.
8. Grupo inventivo 8. Agente de iARN de doble hebra en la que la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de las SEQ ID NO: 630-659.
9. Grupo inventivo 9. Agente de iARN de doble hebra en la que la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de las SEQ ID NO: 946-951.
10. Grupo inventivo 10. Agente de iARN de doble hebra en la que la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de las SEQ ID NO: 616, 617, 620-629.
11. Grupo inventivo 11. Agente de iARN de doble hebra en la que la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de las SEQ ID NO: 538-

¹ <http://www.ebi.ac.uk/Tools/msa/clustalo/>

- 547, 549-581.
12. Grupo inventivo 12. Agente de iARN de doble hebra en la que la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de las SEQ ID NO: 1056,1057, 1064-1067.
 13. Grupo inventivo 13. Agente de iARN de doble hebra en la que la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de las SEQ ID NO: 1004-1017, 1028-1031.
 14. Grupo inventivo 14. Agente de iARN de doble hebra en la que la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de las SEQ ID NO: 1102-1109.
 15. Grupo inventivo 15. Agente de iARN de doble hebra en la que la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de las SEQ ID NO: 812-819.
 16. Grupo inventivo 16. Agente de iARN de doble hebra en la que la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de las SEQ ID NO: 880-883.
 17. Grupo inventivo 17. Agente de iARN de doble hebra en la que la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de las SEQ ID NO: 944-945.
 18. Grupo inventivo 18. Agente de iARN de doble hebra en la que la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de las SEQ ID NO: 884-891.
 19. Grupo inventivo 19. Agente de iARN de doble hebra en la que la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de las SEQ ID NO: 842-857.
 20. Grupo inventivo 20. Agente de iARN de doble hebra en la que la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de las SEQ ID NO: 1068-1073.
 21. Grupo inventivo 21. Agente de iARN de doble hebra en la que la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de las SEQ ID NO: 1032-1039.
 22. Grupo inventivo 22. Agente de iARN de doble hebra en la que la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de las SEQ ID NO: 866-875.
 23. Grupo inventivo 23. Agente de iARN de doble hebra en la que la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de las SEQ ID NO: 760-761.
 24. Grupo inventivo 24. Agente de iARN de doble hebra en la que la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de las SEQ ID NO: 858-865.
 25. Grupo inventivo 25. Agente de iARN de doble hebra en la que la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de las SEQ ID NO: 892-905.
 26. Grupo inventivo 26. Agente de iARN de doble hebra en la que la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de las SEQ ID NO: 1042-1043.
 27. Grupo inventivo 27. Agente de iARN de doble hebra en la que la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de las SEQ ID NO: 1018-1019.
 28. Grupo inventivo 28. Agente de iARN de doble hebra en la que la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de las SEQ ID NO: 756-759, 762-765.
 29. Grupo inventivo 29. Agente de iARN de doble hebra en la que la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de las SEQ ID NO: 548.
 30. Grupo inventivo 30. Agente de iARN de doble hebra en la que la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de las SEQ ID NO: 734-755.

31. Grupo inventivo 31. Agente de iARN de doble hebra en la que la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de las SEQ ID NO: 766-779.
32. Grupo inventivo 32. Agente de iARN de doble hebra en la que la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de las SEQ ID NO: 1086-1091.
33. Grupo inventivo 33. Agente de iARN de doble hebra en la que la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de las SEQ ID NO: 962-965, 970-987.
34. Grupo inventivo 34. Agente de iARN de doble hebra en la que la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de las SEQ ID NO: 704-717.
35. Grupo inventivo 35. Agente de iARN de doble hebra en la que la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de las SEQ ID NO: 694-703.
36. Grupo inventivo 36. Agente de iARN de doble hebra en la que la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de las SEQ ID NO: 1074-1085.
37. Grupo inventivo 37. Agente de iARN de doble hebra en la que la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de las SEQ ID NO: 484-487.
38. Grupo inventivo 38. Agente de iARN de doble hebra en la que la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de las SEQ ID NO: 656, 657, 660-671.
39. Grupo inventivo 39. Agente de iARN de doble hebra en la que la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de las SEQ ID NO: 830-841.
40. Grupo inventivo 40. Agente de iARN de doble hebra en la que la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de las SEQ ID NO: 952-961, 966-969.
41. Grupo inventivo 41. Agente de iARN de doble hebra en la que la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de las SEQ ID NO: 820-829.
42. Grupo inventivo 42. Agente de iARN de doble hebra en la que la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de las SEQ ID NO: 718-733.
43. Grupo inventivo 43. Agente de iARN de doble hebra en la que la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de las SEQ ID NO: 780-783.
44. Grupo inventivo 44. Agente de iARN de doble hebra en la que la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de las SEQ ID NO: 988-1003.
45. Grupo inventivo 45. Agente de iARN de doble hebra en la que la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de las SEQ ID NO: 784-811.
46. Grupo inventivo 46. Agente de iARN de doble hebra en la que la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de las SEQ ID NO: 1040, 1041, 1044-1055, 1058-1063.
47. Grupo inventivo 47. Agente de iARN de doble hebra en la que la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de las SEQ ID NO: 1020-1027.
48. Grupo inventivo 48. Agente de iARN de doble hebra en la que la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de las SEQ ID NO: 1092-1101.
49. Grupo inventivo 49. Agente de iARN de doble hebra en la que la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de las SEQ ID NO: 586-615, 618, 619.

50. Grupo inventivo 50. Agente de iARN de doble hebra en la que la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de las SEQ ID NO: 530-537.
51. Grupo inventivo 51. Agente de iARN de doble hebra en la que la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de las SEQ ID NO: 876-879.
52. Grupo inventivo 52. Agente de iARN de doble hebra en la que la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de las SEQ ID NO: 46, 78, 81, 522, 523.
53. Grupo inventivo 53. Agente de iARN de doble hebra en la que la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de las SEQ ID NO: 26, 31, 63, 514-521, 528, 529.
54. Grupo inventivo 54. Agente de iARN de doble hebra en la que la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de las SEQ ID NO: 18-25, 27-30, 32-45, 47-62, 64-77, 79, 80, 82-513, 524-527.
55. Grupo inventivo 55. Agente de iARN de doble hebra en la que la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de las SEQ ID NO: 2207, 2208, 2210, 2211.

No se guarda un concepto común inventivo porque los agentes de iARN no comparten una estructura esencial para la actividad común. Así mismo, el único concepto común, es decir un agente de iARN de doble hebra que comprende una región complementaria a una parte de un ARNm que codifica para trastiretina (TTR), ya había sido divulgado en el estado de la técnica (Documento D1).

Se le sugiere a la solicitante realizar una o más de las divisionales de acuerdo a los grupos de conceptos técnicos inventivos presentados en esta solicitud, esto claro, sin ampliar el objeto inicial de la invención. La solicitante también puede restringir la materia a patentar en un solo concepto común inventivo especificando el avance tecnológico sobre el estado de la técnica. Esto se logra entre otras formas definiendo las características esenciales de la invención y mostrando las otras características particulares como dependientes, pero sin perjuicio de la concisión de las nuevas reivindicaciones tanto independientes como dependientes.

8. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: 18 de noviembre de 2011 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO 2011056883	"Lipid formulated compositions and methods for inhibiting expression of transthyretin (ttr)"	12/Mayo/2011
D2	WO 2009073809	"Carbohydrate conjugates as delivery agents for oligonucleotides"	11/Junio/2009

D1² divulga una formulación lipídica de ácido ribonucleico de doble hebra (dsRNA) dirigido contra el gen de la transtiretina (TTR), y métodos de uso de dicho ARN para inhibir la expresión de TTR (Resumen).

²http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2011056883A1&KC=A1&FT=D&ND=&date=20110512&DB=&locale=en_EP

D2³ divulga conjugados de carbohidrato para la entrega de agentes terapéuticos. En particular se proporcionan conjugados de ácido ribonucleico de interferencia (iARN) con carbohidratos útiles para la entrega *invivo* de dichos iARNs (Pág. 1).

9. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Para el grupo inventivo 55

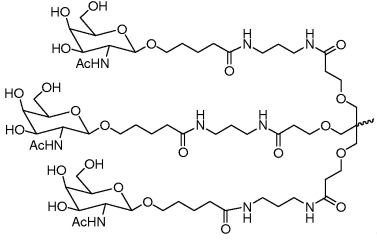
Nivel inventivo (Art 18 D486)

La reivindicación 1 consiste en: “*Un agente de iARN de doble hebra que comprende una hebra sentido complementaria a una hebra antisentido, en donde dicha hebra antisentido comprende una región complementaria a una parte de una transtiretina que codifica ARNm (TTR), en donde cada hebra tiene aproximadamente 14 a aproximadamente 30 nucleótidos, en donde dicho agente de iARN de doble hebra se representa mediante la fórmula (III): (...)*” (Radicado N°. 14-109690-00000-00000).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Agente de iARN de doble hebra de fórmula (III) que comprende una hebra sentido complementaria a una hebra antisentido, que se representa mediante la:	ARN de doble cadena AD-23002 que comprende (Pág. 107, Tabla 13)	Un agente de iARN que comprende la estructura: (Pág. 212, Reivindicación 2)
Hebra sentido: 5' n _p -N _a -(XXX) _i -N _b -YYY-N _b -(ZZZ) _j -N _a -n _q 3'	Hebra sentido SEQ ID No. 1340 5'- uuucAuGuAAccAAGAGuAdTdT-3	Donde el iARN es de doble hebra (Reivindicación 3)
Hebra anti sentido: 3' n _p '-N _a -(X'X'X') _k -N _b '-Y'Y'Y'-N _b '-(Z'Z'Z') _i -N _a '-n _q ' 5'	Hebra anti sentido SEQ ID No. 1341 5'- uACUCUUGGUuAcAUGAAAdTdT-3'	
en donde: i, j, k y l son cada uno independientemente 0 o 1; p, p', q y q' son cada uno independientemente 0-6; N _a y N _a ' independientemente representa una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-25 nucleótidos que son modificados o no cada N _b y N _b ' independientemente representa una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-10 nucleótidos que son modificados o no	Donde “u” quiere decir 2'-O-metil-uridina y “c” 2'-O-metil-citosina, mientras que “dT” indica 2'-deoxitimidina (Pág. 58, Tabla 1)	Los iARN pueden presentar una variedad de modificaciones sobre los nucleósidos, incluyendo análogos de grupos fosforilo tales como fosforotioato (Pág. 62)
Donde la hebra sentido se conjuga con un ligando	Donde la molécula de ARN de doble hebra puede encontrarse conjugada con una variedad de moléculas, tales como colesterol, ácido cólico, tioéter, tiocolesterol, cadenas alifáticas, fosfolípidos,	En donde R es:

3http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2009073809A2&KC=A2&FT=D&ND=&date=20090611&DB=&&locale=en_EP

Características esenciales	D1	D2
	poliamina, polietilenglicol (Pág. 19; Pág. 36-37 tabla A)	 se encuentra sobre la hebra sentido (Pág. 214, Reivindicación 5) (Pág. 217, Reivindicación 12)

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la solicitud definida en la reivindicación 1 porque divulga una formulación lipídica de ácido ribonucleico de doble hebra (dsRNA) dirigido contra el gen de la transtiretina (TTR), y métodos de uso de dicho ARN para inhibir la expresión de TTR (Resumen). Este documento divulga las secuencias de nucleótidos SEQ ID No. 1341 y SEQ ID No. 1340 que presentan un 100% de identidad y una cobertura del 80% con las secuencias de la solicitud SEQ ID No. 2214 (secuencia anti sentido) y SEQ ID No. 2208 (secuencia sentido), respectivamente, como se muestra en los siguientes alineamientos realizados:

Download Graphics				
WO2013075035_2214				
Sequence ID: lcl Query_258411 Length: 23 Number of Matches: 1				
Range 1: 7 to 23 Graphics Next Match Previous Match				
Score	Expect	Identities	Gaps	Strand
34.2 bits(17)	2e-08	17/17(100%)	0/17(0%)	Plus/Plus
Query 1	TACTCTTGGTTACATGA	17		
Sbjct 7	TACTCTTGGTTACATGA	23		

Download Graphics				
WO2013075035_2208				
Sequence ID: lcl Query_108341 Length: 21 Number of Matches: 1				
Range 1: 3 to 21 Graphics Next Match Previous Match				
Score	Expect	Identities	Gaps	Strand
38.2 bits(19)	9e-10	19/19(100%)	0/19(0%)	Plus/Plus
Query 1	GTAACCAAGAGTATTCCAT	19		
Sbjct 3	GTAACCAAGAGTATTCCAT	21		

La diferencia entre la solicitud, definida en la reivindicación 1 y las secuencia de los iARN de doble hebra contra TTR divulgadas por el documento D1, es que las secuencias reclamadas presentan una modificación con GluNAc.

No hay evidencia de un efecto técnico asociado a la inclusión de este ligando en la estructura de los iARNs, de acuerdo a lo reclamado, toda vez que los datos de IC₅₀ mostrados por la solicitud (Pág. 368, Tabla 2) se encuentran en el mismo orden de magnitud de los divulgados por el documento D1 (Págs. 87-90).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así como la necesidad de proporcionar iARN de doble hebra contra TTR alternativos, que sean útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas con esta proteína.

Sin embargo, el documento D2 menciona la conjugación de iARNs con uno a tres ligandos derivados de GalNAc (Pág. 6), ligados al extremo 3´ de la hebra sentido de un iARN de doble hebra (Párg. 52). El documento D2 sugiere la aplicación de este tipo de

conjugados en la modulación del gen de TTR (Pág. 159).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia modificaría el RNA de doble hebra, incluyendo un ligando GluNAc que se une a secuencia de RNA como lo sugiere D2 para obtener las moléculas propuestas de la solicitud. Por lo cual la materia reclamada se considera obvia.

En consecuencia, la reivindicación 1 de acuerdo con lo divulgado en los documentos D1 y D2, carece de Nivel Inventivo.

Puesto que las reivindicaciones 2-43, 49, 50, 71, 113 y 114 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

Conclusión:

Las reivindicaciones 1-43, 49, 50, 71, 113 y 114 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

10. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 2011056883	1-43, 49, 50, 71, 113 y 114	Nivel inventivo
D2	WO 2009073809	1-43, 49, 50, 71, 113 y 114	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir del día siguiente de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2015-12-22

Elaboró: Ruth Andrea Rodriguez
Revisó: Dayron Alexander Ramirez Reyes

INFORME DE BÚSQUEDA DE PATENTES PARA EI RADICADO 14-109690-00000-0000						
CRITERIOS PARA LA BÚSQUEDA						
Palabras clave utilizadas		TTR OR PREALBUMIN dsRNA				
CLASIFICACIONES INTERNACIONALES UTILIZADAS PARA LA BÚSQUEDA						
BASES DE DATOS CONSULTADAS.						
Google patents		Espacenet		The lens		Epoquenet
INFORMES DE EXÁMENES REALIZADOS EN OTRAS OFICINAS						
Oficina	Fecha del examen o de reporte de búsqueda de documentos	Anterioridades encontradas para el examen o reportados en el examen de búsqueda(relacionarlos todos)	Reiv. afectadas	RELEVANCIA (requisito que afecta)	FUERON TENIDOS EN CUENTA PARA EL EXAMEN EN LA OFICINA COLOMBIANA	
					SI	NO
EUROPEA	23/05/2013	US2009239814				X
		US2011237646				X
		WO2011139917				X
		US2011256175				X
		Synthesis, Hybridization, and Nuclease Resistance Properties of 2'-O-Aminooxyethyl (2'-O-AOE) Modified Oligonucleotides. Tetrahedron Letters, 19990122 Pergamon, GB				X
		RNA interference and chemically modified small interfering RNAs. CURRENT OPINION IN CHEMICAL BIOLOGY, 20041201				X
		Lipophilic siRNAs mediate efficient gene silencing in oligodendrocytes with direct CNC delivery. . JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, 20100101 ELSEVIER, AMSTERDAM, NL				X
		Targeted conversion of the transthyretin gene in vitro and in vivo. Gene Therapy, 20040212 Nature Publishing Group, GB				X
		Targeting microRNAs involved in human diseases: A novel approach for				

		modification of gene expression and drug development. Biochemical Pharmacology, 20110805 Elsevier, US				
	11/05/2015	WO2011056883	1-43, 49, 50, 113 y 114	Nivel inventivo	X	
		WO2011056883				X
		WO2010048228				X
		WO2010042877				X
		WO2009073809	1-43, 49, 50, 113 y 114	Nivel inventivo	X	
USPTO	16/09/2015	US9101643				X
		US2013217756				X
		US2009239814				X
		WO2010148013				X
DOCUMENTOS ADICIONALES ENCONTRADOS POR EL EXAMINADOR DE ACUERDO A LOS CRITERIOS DE BÚSQUEDA.						
BÚSQUEDA DE SECUENCIAS						
Número de depósito / patente y N° de secuencia						
% de identidad						
SEQ ID NO (de la solicitud)	NCBI	The Lens	EMBL-EBI	DDJB	Genome Quest	
2208	WO2011056883 SEQ ID No.449					
	100%					
2214	WO2011056883 SEQ ID No. 1347					
	100%					

Criterios de Búsqueda

SEQ ID No. 2214

 Download  [Graphics](#)

WO2013075035_2214

Sequence ID: lcl|Query_258411 Length: 23 Number of Matches: 1

Range 1: 7 to 23 [Graphics](#)

 Next Match  Previous Match

Score	Expect	Identities	Gaps	Strand
34.2 bits(17)	2e-08	17/17(100%)	0/17(0%)	Plus/Plus

Query	1	TACTCTTGGTTACATGA	17
Sbjct	7	TACTCTTGGTTACATGA	23

[Download](#) [Graphics](#)

WO2011056883_1347

Sequence ID: lcl|Query_28265 Length: 21 Number of Matches: 1

Range 1: 1 to 19 [Graphics](#)

[Next Match](#) [Previous Match](#)

Score	Expect	Identities	Gaps	Strand
38.2 bits(19)	1e-09	19/19(100%)	0/19(0%)	Plus/Plus
Query 4	GAATACTCTTGGTTACATG	22		
Sbjct 1	GAATACTCTTGGTTACATG	19		

SEQ ID No. 2208

[Download](#) [Graphics](#)

WO2013075035_2208

Sequence ID: lcl|Query_108341 Length: 21 Number of Matches: 1

Range 1: 3 to 21 [Graphics](#)

[Next Match](#) [Previous Match](#)

Score	Expect	Identities	Gaps	Strand
38.2 bits(19)	9e-10	19/19(100%)	0/19(0%)	Plus/Plus
Query 1	GTAACCAAGAGTATTCCAT	19		
Sbjct 3	GTAACCAAGAGTATTCCAT	21		

[Download](#) [Graphics](#)

WO2013075035_2208

Sequence ID: lcl|Query_60265 Length: 21 Number of Matches: 1

Range 1: 1 to 17 [Graphics](#)

[Next Match](#) [Previous Match](#)

Score	Expect	Identities	Gaps	Strand
34.2 bits(17)	1e-08	17/17(100%)	0/17(0%)	Plus/Plus
Query 5	ATGTAACCAAGAGTATT	21		
Sbjct 1	ATGTAACCAAGAGTATT	17		

Búsqueda por Epoquenet

EPODOC	1	0	IARN
	2	272	IRNA
	3	736	(TRANSTHYRETIN OR TTR OR PREALBUMIN)
	4	0	2 AND 3
	5	3352	RNAI
	6	13	3 AND 5

1/13

© EPODOC / EPO

PN

- SG11201402392Q A 20140627

TI

- RNAI AGENTS, COMPOSITIONS AND METHODS OF USE THEREOF FOR TREATING TRANSTHYRETIN (TTR) ASSOCIATED DISEASES

2/13

© EPODOC / EPO

PN

- HK1200171 A1 20150731

TI

- RNAI AGENTS, COMPOSITIONS AND METHODS OF USE THEREOF FOR TREATING TRANSTHYRETIN (TTR) ASSOCIATED DISEASES RNAI (TTR)

3/13

© EPODOC / EPO

PN

- PH12014501106 A1 20140811

TI

- RNAI AGENTS, COMPOSITIONS AND METHODS OF USE THEREOF FOR TREATING TRANSTHYRETIN (TTR) ASSOCIATED DISEASES

AB

- The present invention provides RNAi agents, e.g., double stranded RNAi agents, that target the transthyretin (TTR) gene and methods of using such RNAi agents for treating or preventing TTR-associated diseases.

4/13

© EPODOC / EPO

PN

- MX2014005972 A 20140827

TI

- RNAI AGENTS, COMPOSITIONS AND METHODS OF USE THEREOF FOR TREATING TRANSTHYRETIN (TTR) ASSOCIATED DISEASES.

AB

- The present invention provides RNAi agents, e.g., double stranded RNAi agents, that target the transthyretin (TTR) gene and methods of using such RNAi agents for treating or preventing TTR-associated diseases.

5/13

© EPODOC / EPO

PN

- KR20140092921 A 20140724

TI

- RNAI AGENTS, COMPOSITIONS AND METHODS OF USE THEREOF FOR TREATING TRANSTHYRETIN (TTR) ASSOCIATED DISEASES

6/13

© EPODOC / EPO

PN

- US2014315835 A1 20141023

TI

- RNAI AGENTS, COMPOSITIONS AND METHODS OF USE THEREOF FOR TREATING TRANSTHYRETIN (TTR) ASSOCIATED DISEASES

AB

- The present invention provides RNAi agents, e.g., double stranded RNAi agents, that target the transthyretin (TTR) gene and methods of using such RNAi agents for treating or preventing TTR-associated diseases.

7/13

© EPODOC / EPO

PN

- WO2015042364 A1 20150326

TI

- (A1 AB)
METHODS FOR TREATING OR PREVENTING TRANSTHYRETIN (TTR) ASSOCIATED DISEASES

AB

- (A1 AB)
The present invention provides methods for treating or preventing transthyretin (TTR-) associated diseases using RNAi agents, e.g., double stranded RNAi agents, that target the transthyretin (TTR) gene.

8/13

© EPODOC / EPO

PN

- CN104080794 A 20141001

TI

- RNAi agents, compositions and methods of use thereof for treating transthyretin (TTR) associated diseases

AB

- The present invention provides RNAi agents, e.g., double stranded RNAi agents, that target the transthyretin (TTR) gene and methods of using such RNAi agents for treating or preventing TTR-associated diseases.

9/13

© EPODOC / EPO

PN

- CA2856243 A1 20130523

TI

- RNAI AGENTS, COMPOSITIONS AND METHODS OF USE THEREOF FOR TREATING TRANSTHYRETIN (TTR) ASSOCIATED DISEASES

AB

- The present invention provides RNAi agents, e.g., double stranded RNAi agents, that target the transthyretin (TTR) gene and methods of using such RNAi agents for treating or preventing TTR-associated diseases.

10/13

© EPODOC / EPO

PN

- AU2012340159 A1 20140522

TI

- RNAi agents, compositions and methods of use thereof for treating transthyretin (TTR) associated diseases

AB

- The present invention provides RNAi agents, e.g., double stranded RNAi agents, that target the transthyretin (TTR) gene and methods of using such RNAi agents for treating or preventing TTR-associated diseases.

11/13

© EPODOC / EPO

PN

- EP2780333 A1 20140924

TI

- (A1 AB)
RNAI AGENTS, COMPOSITIONS AND METHODS OF USE THEREOF FOR TREATING TRANSTHYRETIN (TTR) ASSOCIATED DISEASES

12/13

© EPODOC / EPO

PN

- WO2013075085 A1 20130523

TI

- RNAI AGENTS, COMPOSITIONS AND METHODS OF USE THEREOF FOR TREATING TRANSTHYRETIN (TTR) ASSOCIATED DISEASES

AB

- The present invention provides RNAi agents, e.g., double stranded RNAi agents, that target the transthyretin (TTR) gene and methods of using such RNAi agents for treating or preventing TTR-associated diseases.

13/13

© EPODOC / EPO

PN

- CN102206643 A 20111005

TI

- (A B)
Mediating method of RNAi (ribonucleic acid interference) utilizing lentiviral vector

AB

- (A)
The present invention relates to a mediating method of RNAi (ribonucleic acid interference) utilizing a lentiviral vector. The method comprises the following specific steps of: firstly carrying out homology analysis on the nucleic acid sequence of relevant viruses to find out conserved regions and designing siRNA (small interfering ribonucleic acid) corresponding to the conserved regions of the related viruses; and cloning the siRNA to an expression plasmid pLVTH, then co-transfecting 293T cells together with pCMV-dR8.91 and pMD2.G, collecting the supernatant of the transfected cells, carrying out ultracentrifugation, purification and concentration to obtain a high-titer lentiviral vector expressing the siRNA, then carrying out cotransduction into target cells together with LV-4TR-KRAB, and strictly controlling the acting time and dose of siRNA drugs utilizing tetracycline analogue DOX. Because of high transduction rate and a stringent control system, the mediating method can actually evaluate the in-vivo antiviral action of the siRNA and can track the whole process of drug interference action, thus having clinical application prospects.

3/4 © NPL / EPO	
AN	- XP055175694
TI	- 802: ALN- TTR , AN RNAI THERAPEUTIC FOR THE TREATMENT OF TRANSTHYRETIN AMYLOIDOSIS
DT	- Conference Proceedings Article
AU	- Sah Dinak Chen Qingmin W Y; Costelha Susater; Butler Jim; Fishman Shannon; Rossomando Anthony; Nechev Lubomir; Saraiva Maria Joao; Coelho Teresa; Suhr Ole B; Adams David; Lozeron Pierre; Hawkins Philip; Mant Timothy; Hutabarat Renta; Falzone Rick; Cehelsky Jeff; Figueroa Yaysie; Vaishnav Akshay; Gollob Jared
PUB	- Nucleic Acid Therapeutics; 7th Annual Meeting of the Oligonucleotide-Therapeutics-Society, - 20111017; 20110908 - 20110910 - Mary Ann Liebert, Inc. Publishers, US; Copenhagen, DENMARK
VOL	- 21
NR	- 5
PG	- A55 - A56
PD	- 2011-10-17
ORD	- 2011-10-03
LNKD	- doi-10.1089/nat.2011.1502
4/4 © NPL / EPO	
AN	- XP055163313
TI	- Safety and Efficacy of RNAI Therapy for Transthyretin Amyloidosis
DT	- Journal Article
AU	- Teresa Coelho; David Adams; Ana Silva; Pierre Lozeron; Philip N Hawkins; Timothy Mant; Javier Perez; Joseph Chiesa; Steve Warrington; Elizabeth Tranter; Malathy Munisamy; Rick Falzone; Jamie Harrop; Jeffrey Cehelsky; Brian R Bettencourt; Mary Geissler; James S Butler; Alfica Sehgal; Rachel E Meyers; Qingmin Chen; Todd Borland; Renta M Hutabarat; Valerie A Clausen; Rene Alvarez; Kevin Fitzgerald; Christina Gamba-Vitalo; Saraswathy V Nochur; Akshay K Vaishnav; Dinah W Y Sah; Jared A Gollob; Ole B Suhr
PUB	- New England Journal of Medicine, - 20130829 - New England Journal of Medicine
VOL	- 369
NR	- 9
PG	- 819 - 829
PD	- 2013-08-29
ORD	- 2013-08-29
LNKD	- doi-10.1056/NEJMoa1208760