

Respuesta a Requerimientos

1	Datos del Solicitante				
Nombre:	MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO		Dirección Electrónica:	mjaramillo@gpzlegal.com	
Dirección:	CALLE 67 NO. 7 - 35 OFICINA 1204		Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.	
Identificación: ☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE Número: 80421942-					
2	Dato de la Creación				
Identificación de la Creación	No. de Certificado	Vigencia	No. de Expediente	Tipo Trámite	
AGENTES DE IARN, COMPOSICIONES Y MÉTODOS DE USO DE LOS MISMOS PARA TRATAR ENFERMEDADES ASOCIADAS CON TRANSTIRETINA (TTR)	000000		14109690	PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	

3	Texto de la Comunicación	Respuesta al Oficio No. 15254, de conformidad con el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina
4	Anexos	
☒ Anexos		

Doctor
José Luis Salazar López
Director de Nuevas Creaciones
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Asunto:	Radicación	14-109690
	No.:	
	Trámite:	11
	Evento:	378
	Actuación:	519
	Oficio No.:	15254
	Referencia:	Respuesta Oficio de fondo

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 de la sociedad solicitante, doy respuesta al **Oficio No. 15254**, 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))

Las reivindicaciones 80-106 y 110-112 objetadas por no ser patentables de acuerdo con el Art arriba citado, toda vez que se refieren a métodos para tratar o prevenir enfermedades asociadas con la transtiretina (TTR), han sido eliminadas.

Las reivindicaciones 44-48, ahora reenumeradas como 17-21, han sido modificadas para que quede claro que las mismas no reivindican ningún método de "administración" que pudiera confundirse con un método de tratamiento.

Las reivindicaciones 52-70 y 72-79 objetadas porque la Examinadora consideró que las mismas se referían a la administración de un agente de

iARN o de una composición que lo comprende a un sujeto, también han sido eliminadas.

Por lo tanto se enciende que las objeciones emitidas en este Ítem 4 han sido todas salvadas.

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

Con respecto a las reivindicaciones 51-53 y 107-109, objetadas por no estar de acuerdo con el Art 14, han sido eliminadas, excepto la Reivindicación 51, ahora con el número 22, que ha sido modificada.

6. De la solicitud de patente

Título

El Título ha sido modificado de acuerdo a lo sugerido por la Examinadora (ver documento adjunto).

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Se hará referencia seguidamente a los puntos 1 a 18 con los que la Examinadora separa e identifica cada una de sus objeciones.

Punto 1:

Las SEQ IDs solicitadas por la Examinadora han sido incluidas dentro de la Reivindicación 1 ahora enmendada.

La expresión "*comprende una región complementaria a una parte de una transtiretina que codifica ARNm (TTR)*" ha sido revisada y corregida de acuerdo a los comentarios de la Examinadora.

Los términos "*aproximadamente*" y "*al menos*" han sido eliminados en la medida de lo posible, sin embargo, se ha conservado "*al menos*" donde no

es correcto limitar la invención a una sola forma, por ejemplo, cuando se dice que la hebra sentido se conjuga con al menos un ligando, no sería justo limitarlo a un solo ligando y el agregado de mayor número de reivindicaciones solamente aportaría costos innecesarios y, hasta probable confusión. Se solicita la reconsideración de esta objeción.

Punto 2:

Es cierto que el sitio de escisión aparece por primera vez en la Cláusula 5, renumerada ahora como 2, pero esto no es incorrecto desde que no era necesario mencionarlo antes sino que recién en la cláusula objetada es de utilidad su mención. En cuanto a este sitio de escisión el mismo está bien explicado en la página 37 del Capítulo Descriptivo y es de claro conocimiento para cualquier experto en la materia.

Punto 3:

Las nuevas reivindicaciones tal como están enmendadas salvan esta objeción.

Puntos 4 y 5:

Las reivindicaciones objetadas han sido eliminadas.

Punto 6:

Los términos "LNA", "HNA", "CeNA", objetados por no ser claros para la Examinadora, son muy ampliamente empleados en el arte y cualquier técnico sabe que se trata de LNA ácido nucleico bloqueado; HNA ácido nucleico Hexitol y CeNA ácido nucleico ciclohexano. Con esta explicación se sustenta el uso de tales expresiones.

Punto 7:

La objetada Reivindicación 20 ha sido eliminada.

Punto 8:

No se comparte la opinión de la Examinadora. La presencia de un Oxígeno (O) o de un Azufre (S) en la posición indicada se describe en el Capítulo Descriptivo y en las Reivindicaciones originales. De todos modos, un experto en la materia entiende claramente que cualquiera de estas moléculas podría estar presente en el enlace/ligando.

Punto 9:

Las reivindicaciones 23 y 24, ahora reenumeradas como 7 y 8, no son iguales ni redundantes, si se observan bien los esquemas se advierte que la Reivindicación 23 es más amplia que la Reivindicación 24.

Punto 10:

Aun cuando en las páginas 65 y 66 del Capítulo Descriptivo se brinda suficiente información, un experto en el arte sabe muy bien lo que es una conexión internucleótidos o conexión internucleotídica, por ejemplo de fosforotioato o metilfosfonato, en el contexto de los ácidos nucleicos. El enlace o conexión internucleotídica ocurre en el esqueleto o columna del ácido nucleico uniendo los nucleótidos individuales.

Punto 11:

Con respecto a las Reivindicaciones 34 y 35 (la 34 es ahora 12 y la 35 ha sido eliminada) objetadas por el uso de la terminología “nucleótidos salientes” no se advierte ninguna anormalidad en las mismas. Dicho término “nucleótido saliente” es algo bien conocido para un experto en el arte, en relación a los extremos 3' y 5' opuestos en las hebras. En las páginas 12 y 66 de la Descripción se brinda suficiente información de estos nucleótidos salientes.

Puntos 12 y 13:

Las Reivindicaciones 36 y 39, objetadas en estos dos Puntos, se han eliminado por lo cual se salvan estas objeciones.

Punto 14:

Las reivindicaciones 40 y 41 fueron rechazadas por considerar la Examinadora que definían la materia reclamada usando nomenclatura arbitraria según los términos "AD-5144", "AD-5145", "AD-5146" y "AD-5147", que no definirían las características esenciales de los iARNs reclamados. Estas reivindicaciones han sido eliminadas y además los iARNs han sido definidos ahora mediante los números de secuencia (SEQ ID Nos) correspondientes. Se salva así esta objeción.

Punto 15:

La Reivindicación 42, ahora reivindicación 15, objetada por no definir características técnicas esenciales, define una célula aislada cuya característica es contener el agente de iARN de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, por ello, dicha célula se encuentra restringida y diferenciada en sus características, respecto a cualquiera del arte previo.

Punto 16:

La reivindicación 43, ahora reivindicación 13, ha sido rechazada por no definir una composición farmacéutica en base a la identidad de sus componentes por medio de su nombre IUPAC, sin embargo, la composición reivindicada es novedosa por comprender el agente de iARN de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14. Igualmente, los componentes farmacéuticamente aceptables que la componen se describen vastamente en la Descripción, comenzando en la página 110.

Punto 17:

La Reivindicación 113, ahora renumerada como 23, objetada por su dependencia a la reivindicación 46, ha sido revisada y enmendada, salvando así esta objeción.

Punto 18:

Finalmente, la Reivindicación 114, objetada en este Punto, ha sido eliminada.

7. Unidad de invención (Art 25 D 486)

La Examinadora ha señalado 55 grupos inventivos por lo cual la solicitud no cumpliría con el requisito de unidad de invención. El nuevo Capítulo Reivindicatorio ha sido modificado marcadamente, y se han eliminado muchas reivindicaciones, las que quedan sí se encuadran dentro de la misma materia inventiva.

9. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)**Nivel inventivo (Art 18 D486)**

La Examinadora ha rechazado las Reivindicaciones por falta de Nivel Inventivo a la luz de los Documentos WO 2011056883 (D1) y WO200973809 (D2).

Tal como ahora están modificadas, las Reivindicaciones 1 y 26, así como las reivindicaciones dependientes de las mismas, están dirigidas a agentes de iARN de doble hebra para inhibir la expresión del gen de la transtiretina (TTR), que comprende secuencias específicas que tienen una combinación específica de modificaciones.

Más específicamente, la Reivindicación 1 tal como ha sido modificada, y las reivindicaciones dependientes de la reivindicación 1, define un agente de iARN de doble hebra que comprende una hebra sentido complementaria a una hebra antisentido, en donde dicha hebra antisentido comprende una secuencia que es complementaria a los nucleótidos 502 a 526 del gen de la transtiretina (TTR) (SEQ ID N:1), en donde la hebra sentido tiene una longitud de 21 nucleótidos y la hebra antisentido tiene una longitud de 23

nucleótidos, en donde dicho agente de iARN de doble hebra está representado por la fórmula (III) siguiente:

sentido: $5' n_p - N_a - (X X X)_i - N_b - Y Y Y - N_b - (Z Z Z)_j - N_a - n_q 3'$

antisentido: $3' n_{p'} - N_{a'} - (X'X'X')_k - N_{b'} - Y'Y'Y' - N_{b'} - (Z'Z'Z')_l - N_{a'} - n_{q'} 5'$

en donde:

$j = 1$, e i , k y l son 0;

p' es 2; p , q y q' son 0;

cada N_a y $N_{a'}$ independientemente representa una secuencia de oligonucleótidos que comprende 2-10 nucleótidos que son nucleótidos modificados;

cada N_b y $N_{b'}$ independientemente representa una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-7 nucleótidos que son nucleótidos modificados;

n_p' representa un nucleótido saliente;

cada YYY , ZZZ , e $Y'Y'Y'$ independientemente representa un motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos, en donde los nucleótidos Y contienen una modificación 2'-fluoro, los nucleótidos Y' contienen una modificación 2'-O-Metilo, y los nucleótidos Z contienen una modificación 2'-O-Metilo, y

en donde la hebra sentido se conjuga con al menos un ligando, en donde el ligando es uno o más derivados de GalNac unidos a través de un enlazante ramificado bivalente o trivalente.

Por su parte, la Reivindicación 26 define un agente de iARN de doble hebra, que comprende una hebra sentido y una hebra antisentido, en donde la hebra sentido comprende la secuencia de nucleótidos 5'-UfgGfgAfuUfuCfAfUfgUfaacCfaAfgAfl96-3' (SEQ ID NO:2) y la hebra antisentido comprende la secuencia de nucleótidos 5'-uCfuUfgGfUfUfaCfaugAfaAfuCfcCfasUfsc-3' (SEQ ID NO:3), en donde a , g , c , y u son 2'-O-metil (2'-OMe) A, G, C, y U; Af , Gf , Cf , y Uf son 2'-fluoro A, G, C, y U; s es una unión fosforotioato; y L96 es un ligando GalNac3.

La Solicitante manifiesta que ha estudiado los Documentos D1 y D2 y sostiene que tales Documentos, aunque describen con mucha amplitud realizaciones que podrían rozar aquellas reivindicadas en la presente invención, los Documentos citados no describen exactamente ni sugieren en forma obvia la presencia de los agentes iARN de doble hebra reivindicados en la presente Solicitud. Más precisamente, D1 y D2 no divulgan ni sugieren agentes de iARN de doble hebra para inhibir la expresión del gen de la transtiretina (TTR) que comprendan las secuencias específicas que tienen la combinación específica de modificaciones, tal como se definen en las Reivindicaciones 1 y 26 que ahora se presentan, así como en las reivindicaciones dependientes de las mismas. Es justamente esta combinación de características lo que ha dado como resultado la tan alta efectividad de las moléculas de la invención.

En base a las reivindicaciones modificadas que ahora se presentan y los argumentos expuestos, queda claro que los Documentos D1 y D2 ni divulgan ni sugieren la novedosa combinación de características que reivindica la invención y, por lo tanto, no hacen que esta sea obvia. Por todo ello, se solicita a la Examinadora la reconsideración de su rechazo.

Anexos

Adjunto a la presente contestación los siguientes:

1. Capítulo reivindicatorio modificado.
2. Título modificado

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 dbotero@gpzlegal.com.

Atentamente,



MAURICIO JARAMILLO C.

C.C. 80.421.942 de Bogotá

T.P. 74.555 del C.S. de la J.

**AGENTES DE IARN DE DOBLE HEBRA QUE COMPRENDEN UNA
PORCIÓN COMPLEMENTARIA A UN ARNm DE LA TRANSTIRETINA, SUS
COMPOSICIONES, KIT Y MÉTODO**

Solicitudes relacionadas

5 La presente solicitud reivindica la prioridad de la
Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. 61/561,710,
presentada el 18 de noviembre de 2011, la Solicitud
Provisional de los Estados Unidos No. 61/615,618,
presentada el 26 de marzo de 2012 y la Solicitud
10 Provisional de los Estados Unidos No. 61/680,098,
presentada el 6 de agosto de 2012, cuyo contenido se
incorpora en su totalidad a la presente a modo de
referencia.

Listado de secuencias

15 La presente solicitud contiene un Listado de
secuencias, que se ha entregado en formato ASCII vía EFS-
Web y se incorpora en su totalidad a la presente a modo de
referencia. Dicha copia en ASCII, creada el 13 de noviembre
de 2012, se denomina 121301WO.txt y tiene un tamaño de
20 541,508 bytes.

Antecedentes de la invención

La transtiretina (TTR) (también conocida como
prealbúmina) se encuentra en el suero y fluido
cerebroespinal (FCE). La TTR transporta proteína de unión a
25 retinol (RBP) y tiroxina (T4) y también actúa como
portadora de retinol (vitamina A) a través de su asociación

REIVINDICACIONES

1. Un agente de iARN de doble hebra que comprende una hebra sentido complementaria a una hebra antisentido, en donde dicha hebra antisentido comprende una secuencia que es complementaria a los nucleótidos 502 a 526 del gen de la transtiretina (TTR) (SEQ ID N:1), en donde la hebra sentido tiene una longitud de 21 nucleótidos y la hebra antisentido tiene una longitud de 23 nucleótidos, en donde dicho agente de iARN de doble hebra está representado por la fórmula (III):

sentido: 5' n_p - N_a - (X X X)_i - N_b - Y Y Y - N_b - (Z Z Z)_j - N_a - n_q 3'

antisentido: 3' n_p' - N_a' - (X'X'X')_k - N_b' - Y'Y'Y' - N_b' - (Z'Z'Z')_l - N_a' - n_q' 5'

Fórmula (III)

en donde:

$j = 1$, y i , k y l son 0;

p' es 2; p , q y q' son 0;

cada N_a y N_a' independientemente representa una secuencia de oligonucleótidos que comprende 2-10 nucleótidos que son nucleótidos modificados;

cada N_b y N_b' independientemente representa una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-7 nucleótidos que son nucleótidos modificados;

n_p' representa un nucleótido saliente;

cada YYY, ZZZ, e Y'Y'Y' independientemente representa un motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos, en donde los nucleótidos Y contienen una modificación 2'-fluoro, los nucleótidos Y' 5 contienen una modificación 2'-O-Metilo, y los nucleótidos Z contienen una modificación 2'-O-Metilo, y

en donde la hebra sentido se conjuga con al menos un ligando, en donde el ligando es uno o más derivados de GalNAc unidos a través de un enlazante ramificado bivalente 10 o trivalente.

REIVINDICACIONES 2-4 ELIMINADAS

2. El agente de iARN de la reivindicación 1, en 15 donde el motivo YYY se encuentra en o cerca del sitio de escisión de la hebra sentido.

REIVINDICACIONES 6-17 ELIMINADAS

20 3. El agente de iARN de la reivindicación 1, en donde cada una de las modificaciones en los nucleótidos N_a, N_a', N_b y N_b' está independientemente seleccionada del grupo que consiste en LNA, HNA, CeNA, 2'-metoxietilo, 2'-O-alquilo, 2'-O-alilo, 2'-C- alilo, 2'-fluoro, 2'-desoxi, 2'-hidroxilo y 25 combinaciones de los mismos.

5

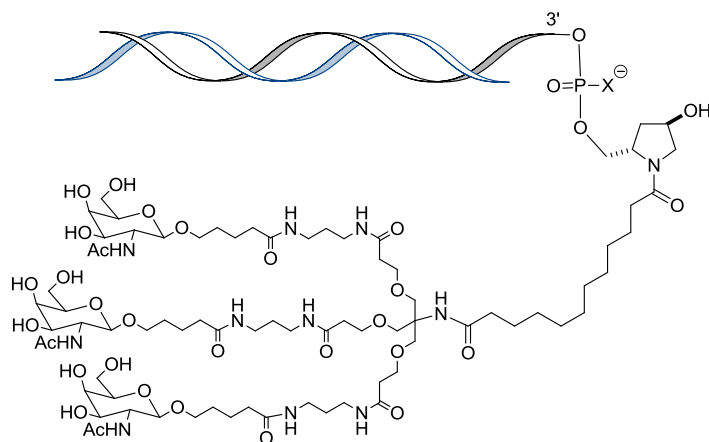
5

0



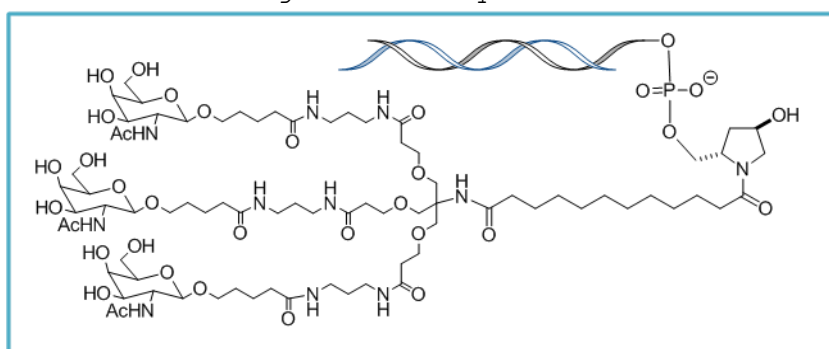
5

5



en donde X es O o S.

8. El agente de iARN de la reivindicación 7, en donde el agente de iARN se conjuga con el ligando tal como se muestra en el siguiente esquema



9. El agente de iARN de la reivindicación 1 que adicionalmente comprende al menos una conexión internucleótidos de fosforotioato o metilfosfonato.

10. El agente de iARN de la reivindicación 9, en donde la conexión internucleótidos de fosforotioato o metilfosfonato está en el extremo terminal 3' de una hebra.

11. El agente de iARN de la reivindicación 10, en donde dicha hebra es la hebra antisentido.

5 REIVINDICACIONES 28-33 ELIMINADAS

12. El agente de iARN de la reivindicación 1, en donde los nucleótidos salientes p' son complementarios al ARNm objetivo o los nucleótidos salientes p' no son
10 complementarios al ARNm objetivo.

REIVINDICACIONES 35-36 ELIMINADAS

13. El agente de iARN de la reivindicación 1, en
15 donde al menos un np' está unido a un nucleótido cercano mediante una conexión de fosforotioato.

14. El agente de iARN de la reivindicación 13, en donde todos los np' están unidos a nucleótidos cercanos
20 mediante conexiones de fosforotioato.

REIVINDICACIONES 39-41 ELIMINADAS

15. Una célula aislada que contiene el agente de iARN
25 de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.

16. Una composición farmacéutica que comprende un agente de iARN de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.

17. La composición farmacéutica de la reivindicación 5 16, en donde el agente de iARN está en una solución sin tamponar.

18. La composición farmacéutica de la reivindicación 10 17, en donde dicha solución sin tamponar es solución salina o agua.

19. La composición farmacéutica de la reivindicación 15 16, en donde dicho agente iARN está en una solución tamponadora.

20. La composición farmacéutica de la reivindicación 20 19, en donde dicha solución tamponadora comprende acetato, citrato, prolamina, carbonato o fosfato o cualquier combinación de los mismos.

21. La composición farmacéutica de la reivindicación 20 20, en donde dicha solución tamponadora es solución salina tamponada con fosfato (PBS).

25 REIVINDICACIONES 49-50 ELIMINADAS

22. Un método para inhibir la expresión de una transtiretina (TTR) en una célula aislada que comprende poner en contacto dicha célula con un agente de iARN de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 en una cantidad efectiva para inhibir la expresión de dicha TTR en dicha célula, inhibiendo así la expresión de dicha transtiretina (TTR) en dicha célula.

REIVINDICACIONES 52-112 ELIMINADAS

10

23. Un kit que comprende el agente de iARN de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.

REIVINDICACIONES 114-115 ELIMINADAS

15

24. El agente de iARN de la reivindicación 1, en donde la hebra sentido comprende la secuencia de nucleótidos 5' - UGGGAUUUCAUGUAACCAAGA - 3' (SEQ ID NO:2211).

20

25. El agente de iARN de la reivindicación 1, en donde la hebra sentido comprende la secuencia de nucleótidos 5'- UfgGfgAfuUfuCfAfUfgUfaacCfaAfgAfL96-3' (SEQ ID NO:2) y la hebra antisentido comprende la secuencia de nucleótidos 5'- uCfuUfgGfUfUfaCfaugAfaAfuCfcCfasUfsc-3' (SEQ ID NO:3),

en donde a, g, c y u son 2'-O-metil (2'-OMe) A, G, C, y U; Af, Gf, Cf, y Uf son 2'-fluoro A, G, C y U; s es una unión fosforotioato; y L96 es un ligando GalNAc3.

5 26. Un agente de iARN de doble hebra, que comprende una hebra sentido y una hebra antisentido, en donde la hebra sentido comprende la secuencia de nucleótidos 5'-UfgGfgAfuUfuCfAfUfgUfaacCfaAfgAfL96-3' (SEQ ID NO:2) y la hebra antisentido comprende la secuencia de nucleótidos 5'-
10 uCfuUfgGfUfUfaCfaugAfaAfuCfcCfasUfsc-3' (SEQ ID NO:3),

en donde a, g, c, y u son 2'-O-metil (2'-OMe) A, G, C, y U; Af, Gf, Cf, y Uf son 2'-fluoro A, G, C, y U; s es una unión fosforotioato; y L96 es un ligando GalNAc3.