

Respuesta a Requerimientos

1	Datos del Solicitante				
	Nombre:	MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO	Dirección Electrónica:	mjaramillo@gpzlegal.com	
	Dirección:	MJARAMILLO@GPZLEGAL.COM	Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.	
	Identificación: ☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ NIT Número: 80421942-				
2	Dato de la Creación				
	Identificación de la Creación	No. de Certificado	Vigencia	No. de Expediente	Tipo Trámite
	COMPOSICIONES DE ARNI DE SERPINA1 Y SUS MÉTODOS DE USO	000000		15291029	PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II
3	Texto de la Comunicación	respuesta al Oficio No. 297, 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
No.: 15-291029
Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 430
Oficio No.: 297
Referencia: Respuesta Oficio de forma

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 los solicitantes **ALNYLAM PHARMACEUTICALS INC.**, doy respuesta al **Oficio No. 297**, de conformidad con el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, y de acuerdo con los siguientes argumentos:

1. Petitorio (Art. 27 D486)

En respuesta al numeral 1, se modifica el título de la solicitud de acuerdo a las recomendaciones del examinador.

2. Poder (Art. 26 D486)

Conforme a lo solicitado adjunto copia del poder que me otorga **ALNYLAM PHARMACEUTICALS INC.**, en donde me facultan para actuar en su nombre en el trámite de referencia.

3. Excepción de la Patentabilidad (Art 20 D 486 literal (d))

Las reivindicaciones 75-134, consideradas no patentables por el Examinador, han sido eliminadas y en su lugar se han reformulado reivindicaciones dirigidas solamente a algunas formas farmacéuticas de la composición.

4. Reivindicaciones (Art. 30 D486)

Las reivindicaciones 1-70 han sido objetadas por hacer referencia a un ARNi con un gran número de combinaciones. Para salvar esta objeción se han modificado las reivindicaciones teniendo en cuenta lo sugerido por el Examinador acerca de "restringir el objeto de la solicitud al ARNi el cual se encuentre debidamente sustentado en el capítulo descriptivo mencionando la SEQ ID NO concreta." Ahora, la Reivindicación 1 enmendada define las secuencias a que hace referencia el Examinador y todas ellas se encuentran debidamente sustentadas en el capítulo descriptivo.

Con respecto a las reivindicaciones 5, 57, 70 y 71, también objetadas por hacer referencia a las Tablas de la Descripción, tales cláusulas se han eliminado.

La reivindicación 58 objetada por contener la mención a "*un agente de ARNi se elige del grupo que consiste en AD-58681, AD- 59054, AD-61719, y AD-61444*" también se ha eliminado.

5. Unidad de invención 'a priori' (Art. 25 D486)

La solicitud fue objetada por falta de unidad de invención al contener 3 grupos inventivos. La Reivindicación ha sido modificada de manera de referirse a un solo objeto inventivo con todas las reivindicaciones secundarias seleccionadas para ser ahora dependientes de esta reivindicación principal.

Anexos

Adjunto al presente escrito:

1. Título modificado
2. Poder
3. Capítulo reivindicatorio 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.

COMPOSICIONES DE ARNⁱ DE SERPINA1

Solicitudes relacionadas

Esta Solicitud invoca el beneficio de prioridad de la Solicitud Provisional de Patente de los EE.UU. N°: 61/826.125, presentada el 22 de mayo, 2013, de la Solicitud Provisional de Patente de los EE.UU. N°: 61/898.695, presentada el 1 de noviembre, 2013, de la Solicitud Provisional de Patente de los EE.UU. N°: 61/979.727, presentada el 15 de abril, 2014, y de la Solicitud de Patente de los EE.UU. N°: 61/989.028, presentada el 6 de mayo, 2014. Esta solicitud está relacionada con la Solicitud Provisional de Patente de los EE.UU. N°: 61/561.710, presentada el 18 de noviembre, 2011, y de la PCT/US2012/065601, presentada el 16 de noviembre, 2012. El contenido completo de cada una de las solicitudes precedentes se incorpora en la presente a modo de referencia.

Listado de secuencias

La presente solicitud contiene un Listado de secuencias presentado en formato ASCII por vía electrónica y se incorpora por completo en la presente a modo de referencia. Dicha copia en ASCII fue creada el 20 de mayo, 2014, se denomina 121301-00620_SL.txt y su tamaño es de 199.204 bytes.

Antecedentes de la invención

La Serpinal codifica la alfa-1-antitripsina que predominantemente forma complejos e inhibe la actividad de la elastasa de neutrófilos producida por hepatocitos, monocitos mononucleares, macrófagos alveolares, enterocitos y células mieloides. Los sujetos que presentan variaciones en una o ambas copias del gen de Serpinal pueden sufrir de deficiencia de alfa-1-antitripsina y tienen riesgo de desarrollar enfisema pulmonar y/o enfermedad hepática crónica debido

Colombia

PODER	POWER OF ATTORNEY
Yo(nosotros), abajo firmado (s)/ I (we), the undersigned ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC. Domiciliado (s) en / of 300 Third Street, 3rd Floor, Cambridge, MA 02142, US	
por el presente nombro a: Mauricio Jaramillo Campuzano con T.P. 74.555, Paula Samper Salazar con T.P. 56.190 and/or José Luis Suarez Parra con T.P. 65.826, para que en obedecimiento a lo dispuesto por el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, actúen en su orden, como mis (nuestros) representantes en la presentación de la solicitud de patente titulada: <u>SERPINA1 IRNA COMPOSITIONS AND METHODS OF USE THEREOF</u> Este Poder comprende la facultad de responder requerimientos u oficios, presentar y contestar oposiciones, interponer recursos, ratificar o confirmar en mi nombre lo actuado, recibir, desistir, transigir, comprometer, sustituir el presente poder en todo o en parte y revocar dichas sustituciones.	in due compliance with the terms of paragraph 1st of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint Mauricio Jaramillo Campuzano with T.P. 74.555, Paula Samper Salazar with T.P. 56.190 and/or José Luis Suarez Parra with T.P. 65.826, domiciled at Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as my (our) representatives in filing the patent application titled: <u>SERPINA1 IRNA COMPOSITIONS AND METHODS OF USE THEREOF</u> This Power of Attorney includes the capacity to answer official actions, file and answer oppositions, appeal, ratify or confirm my actions, receive, desist, compromise, substitute this Power of Attorney entirely or partially and revoke such substitutions.

Dado y firmado hoy / Given and signed this

January 2016

en/in

Steven A. Bossone, Ph.D., J.D., Vice President, Intellectual Property

por/by

Firma/Signature

REIVINDICACIONES

1. Un agente de ARNi de doble hebra para inhibir la expresión de *Serpina1* en una célula, en donde dicho agente de ARNi de doble hebra comprende una hebra sentido y una hebra antisentido que forman una región de doble hebra, en donde dicha hebra sentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos de cualquiera de las secuencias de nucleótidos de cualquiera de SEQ ID NOs: 41 a 128 y 417, y dicha hebra antisentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos de cualquiera de las secuencias de nucleótidos de cualquiera de SEQ ID NOs: 129 a 216 y 419,

en donde sustancialmente todos los nucleótidos de dicha hebra sentido y sustancialmente todos los nucleótidos de dicha hebra antisentido son nucleótidos modificados, y

en donde dicha hebra sentido se conjuga con un ligando unido al extremo 3'.

REIVINDICACIONES 2 a 31 ELIMINADAS

2. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 1, en donde el ligando es uno o más derivados GalNAc unidos a través de un conector ramificado bivalente o trivalente.

REIVINDICACIONES 33 a 35 ELIMINADAS

3. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 1, en donde

dicho agente además comprende al menos un enlace internucleotídico de fosforotioato o metilfosfonato.

REIVINDICACIONES 37 a 72 ELIMINADAS

4. Una célula que contiene el agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 1.

5. Una composición farmacéutica que comprende el agente de ARNi de doble hebra de de la reivindicación 1.

6. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, en el que el agente de ARNi está en la forma de una solución sin amortiguar.

7. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, en donde dicha solución sin amortiguar es solución salina o agua.

8. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, en donde dicho agente de ARNpi de doble hebra está en la forma de una solución amortiguadora.

9. La composición farmacéutica de la reivindicación 8, en donde dicha solución amortiguadora comprende acetato, citrato, prolamina, carbonato, o fosfato o cualquier combinación de los mismos.

10. La composición farmacéutica de la reivindicación 9, en donde dicha

solución amortiguadora es solución salina amortiguada con fosfato (PBS).

11. Un método para inhibir la expresión de Serpina1 en una célula *in vitro*, en donde el método comprende:

(a) poner en contacto la célula con el agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 1 o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 10; y

(b) mantener la célula producida en el paso (a) durante un tiempo suficiente para obtener la degradación del transcripto de ARNm de un gen de Serpina1, inhibiendo de esa forma la expresión del gen de Serpina1 en la célula.

REIVINDICACIONES 81 a 134 ELIMINADAS

12. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 1, en donde todos los nucleótidos de dicha hebra sentido y todos los nucleótidos de dicha hebra antisentido son nucleótidos modificados.

13. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 1, en donde al menos uno de dichos nucleótidos modificados está seleccionado del grupo que consiste de un nucleótido 3'-terminal de desoxitimina (dT), un nucleótido 2'-O-metil modificado, un nucleótido 2'-fluoro modificado, un nucleótido 2'-deoxi-modificado, un nucleótido bloqueado, un nucleótido abásico, un nucleótido 2'-amino-modificado, un nucleótido 2'-alquil modificado, un nucleótido de morfolino, un fosforamidato, un nucleótido que comprende una base no natural, un

nucleótido que comprende un grupo 5'-fosforotioato, y un nucleótido terminal unido a un derivado de colesterol o un grupo bisdecilamida de ácido dodecanoico.

14. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 13, en donde las modificaciones en los nucleótidos son modificaciones de 2'-O-metilo o 2'-fluoro.

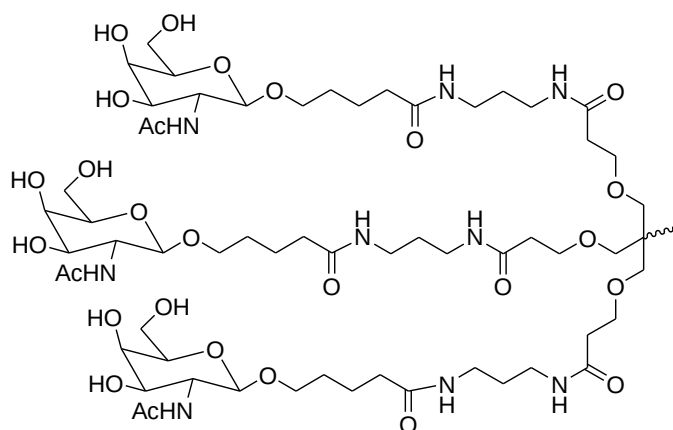
15. El agente de ARNi de doble hebra de cualquier reivindicación 1, en donde al menos una hebra comprende una sobreextensión en 3' de al menos 1 nucleótido.

16. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 1, en donde al menos una hebra comprende una sobreextensión en 3' de al menos 2 nucleótidos.

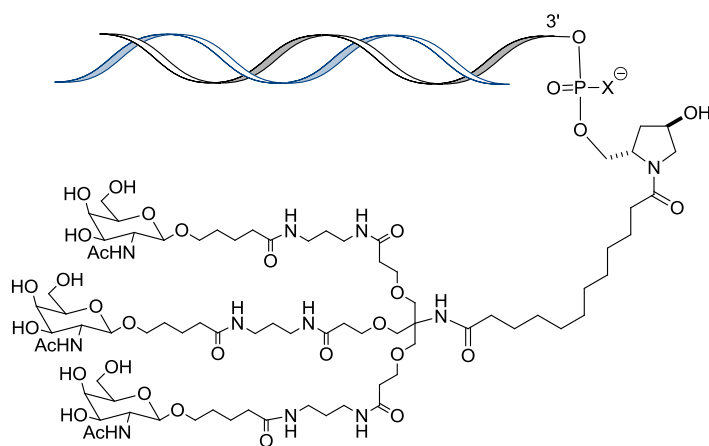
17. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 3, en donde dicho agente de ARNi comprende entre 6 y 8 enlaces internucleotídicos de fosforotioato.

18. El ARNi de doble hebra de la reivindicación 17, en donde la hebra antisentido comprende dos enlaces internucleotídicos de fosforotioato en el extremo 5' y dos enlaces internucleotídicos de fosforotioato en el extremo 3', y la hebra sentido comprende al menos dos enlaces internucleotídicos de fosforotioato en el extremo 3' o bien en el extremo 5'.

19. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 2, en donde el ligando es



20. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 19, en donde el agente de ARNi está conjugado con el ligando como se muestra en el siguiente esquema



en donde X es O o S.

21. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 20, en donde

X es O.

22. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 1, en donde la región de doble hebra tiene una longitud de entre 17 y 25 pares de nucleótidos.

23. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 1, en donde la región de complementaridad consiste de la secuencia de nucleótidos de 5' - AAGAUAUUGGUGCUGUUGGACUG - 3' (SEQ ID NO:129).

24. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 1, en donde comprende una hebra sentido que comprende la secuencia de nucleótidos de 5' - GUCCAACAGCACCAAUAUCUU - 3' (SEQ ID NO:41) y una hebra antisentido que comprende la secuencia de nucleótidos de 5' - AAGAUAUUGGUGCUGUUGGACUG - 3' (SEQ ID NO:129).

25. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 24, en donde la hebra sentido que comprende 5'- GfsusCfcAfaCfaGfCfAfcCfaAfuAfuCfuUf - 3' (SEQ ID NO:217) y la hebra antisentido comprende 5'- asAfsgAfuAfuUfgGfugcUfgUfuGfgAfcsUfsg - 3' (SEQ ID NO:305), en donde a, g, c y u son 2'-O-metilo (2'-OMe) A, G, C, y U, respectivamente; Af, Gf, Cf y Uf son 2'-fluoro A, G, C y U, respectivamente; y s es un enlace fosforotioato.

26. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 1, en donde comprende una hebra sentido que comprende la secuencia de nucleótidos de (SEQ ID NO:417) y una hebra antisentido que comprende la secuencia de

nucleótidos de (SEQ ID NO:419).

27. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 1, en donde comprende una hebra sentido que comprende la secuencia de nucleótidos químicamente modificada de (SEQ ID NO:418) y una hebra antisentido que comprende la secuencia de nucleótidos químicamente modificada de (SEQ ID NO:420).