

REPÚBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 9238

Ref. Expediente N° 15307175

Señor(a)
ROCHE INNOVATION CENTER COPENHAGEN A/S
notificacionespatentes@lloredacamacho.com

Asunto: PATENTE DE INVENCIÓN - PCT

Patente de Invención	PT	Patente de Modelo de Utilidad			
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	PCT	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/EP2014/063757				
Fecha de Presentación Internacional	27 de junio de 2014				

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	15-307175-00000-0000	24 de diciembre de 2015
Reivindicaciones:	15-307175-00000-0000	24 de diciembre de 2015
	15-307175-00003-0000	30 de marzo de 2016
Dibujos:	15-307175-00000-0000	24 de diciembre de 2015
Prioridad(es):	EP 13174092.0 Fecha: 27 de junio de 2013	
	EP 13192930.9 Fecha: 14 de noviembre de 2013	
	EP 13192938.2 Fecha: 14 de noviembre de 2013	
	PCT/EP2013/073858 Fecha: 14 de noviembre de 2013	
	EP 14153253.1 Fecha: 30 de enero de 2014	
	EP 14168331.8 Fecha: 14 de mayo de 2014	

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido y el contenido técnico de esta solicitud corresponde con el de la prioridad reivindicada.

Oficio N° 9238

Ref. Expediente N° 15307175

3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero 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. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 20 del capítulo reivindicatorio (Radicado No. 15-307175-00003-0000).

Título de la solicitud: "OLIGÓMEROS ANTISENTIDO Y CONJUGADOS CON DIANA EN PCSK9" (Rad. No. 15-307175-00000-0000).

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar compuestos antisentido con diana en PCSK9 con toxicidad renal reducida.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona oligómeros antisentido dirigidos contra secuencias de PCSK9 humanas SEC ID No. 33 y SEC ID No. 34, así como conjugados que los comprenden.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61P 3/06, A61K 31/712 y C12N 15/113.

4. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art. 30 D 486, Art. 22 PCT)

1. La reivindicación 1 no es concisa porque:

- Se refiere a una gran variedad de posibles secuencias de los oligómeros antisentido, toda vez que únicamente se menciona como característica la longitud máxima y mínima de la cadena (10-16 nucleótidos) en base a una variedad de secuencias de longitud variable (14-16 nucleótidos), de esta forma, la reivindicación incluye un sinnúmero de posibilidades que no hacen parte del objeto de la solicitud. Se sugiere restringir la materia reclamada a una razonable generalización de la materia que ha sido producida y ensayada, es decir que se encuentra adecuadamente sustentada.
- El término "*por lo menos*" no es limitativo, por lo que no permiten comprender los alcances de la materia reclamada. Se sugiere reemplazarlo por un rango concreto.
- No se establece la estructura del grupo GalNAc presente en el conjugado, toda vez que no se establece su estructura ni tampoco su sitio de unión al oligómero antisentido. Se sugiere incluir las características de dicho componente estructural. Lo mismo es aplicable a las reivindicaciones 5 y 6.

2. Las reivindicaciones 5 y 6 no son claras porque la expresión "*GalNAc monovalente, divalente, trivalente o tetravalente*" no es claro, toda vez que no se comprende si se refiere al número de sitios de unión por residuo de azúcar o a la cantidad de unidades de acetilgalactosamida por conjugado. Se sugiere indicar la cantidad de dichos residuos de azúcar por oligonucleótido y la forma en que estos se unen al mismo.

Oficio N° 9238

Ref. Expediente N° 15307175

3. Las reivindicaciones 10-11 no son claras porque las expresiones “*región conectora*”, “*conector biocortable fosfato*” son ambiguas ya que se refieren únicamente a la función de un elemento, mas no definen sus características técnicas estructurales, por lo tanto, no permiten comprender el alcance de la materia reclamada. Se sugiere definir de manera específica la estructura de dicha región conectora e incluir la posición de la secuencia en la cual se realiza la unión a la misma.
4. La reivindicación 14 no es clara porque define un oligómero de nucleótidos únicamente en términos de la secuencia a la que puede unirse (diana), de esta forma se define por medio de resultados a alcanzar, que no es una característica técnica esencial del mismo. Se sugiere caracterizar los oligómeros en términos de sus características técnicas esenciales, como su secuencia de nucleótidos y posiciones en las que se realizan modificaciones de la misma, por ejemplo, unión a conjugados.
5. La reivindicación 15 no es clara porque el término “*análogos de nucleótido potenciadores de la afinidad*”, se refiere a un elemento estructural en términos exclusivos de su actividad o función, por lo cual no limitan la materia reclamada de manera concreta. Se sugiere especificar la posición o posiciones de los análogos de nucleótidos y su la estructura de los mismos.
6. La reivindicación 16 no es clara porque el término “*gápmero*”, no limita de manera adecuada el objeto reclamado. Se sugiere al solicitante que caracterizar las moléculas reclamada de acuerdo a las secuencias completas de nucleótidos que las conforman.
7. La reivindicación 17 no es clara porque los términos “*fosforotioato*”, “*fosforoditioato*” y “*boranofosfato*” no limitan de forma adecuada la materia reclamada. Se sugiere definir la posición de dicha unión en la secuencia de nucleótidos que conforma las moléculas reclamadas.
8. La reivindicación 19 no es clara porque no se definen las características técnicas esenciales de una composición, como son la identidad de sus componentes por medio de su nombre IUPAC, denominación común internacional o estructura y las proporciones o concentraciones en las que estos se encuentran. Se sugiere que se definan dichas características para la composición reclamada.
9. La reivindicación 20 no es clara porque no se definen las condiciones necesarias para llevar a cabo el método reclamado. Lo anterior teniendo en cuenta que únicamente se menciona las etapas de (a) administración de un oligómero o conjugado a una célula, sin especificar las condiciones bajo las cuales se da dicha administración, así como tampoco las condiciones de cultivo celular, la concentración del oligómero o conjugado en el medio adicionado, temperatura, pH y tiempo de exposición. Se sugiere realizar las aclaraciones correspondientes.

5. Unidad de invención (Art. 25 D 486)

La solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere a 4 grupos inventivos, toda vez que el concepto común: Oligonucleótidos antisentido

Oficio N° 9238

Ref. Expediente N° 15307175

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: 27 de junio de 2013, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2011009697	“Antisense oligomers targeting pcsk9”	27/Enero/2011
D2	WO2012058693	“Compositions and methods for inhibition of pcsk9 genes”	03/Mayo/2012
D3	WO2009073809	“Carbohydrate conjugates as delivery agents for oligonucleotides”	11/Junio/2009
D4	WO2012083046	“Galactose cluster-pharmacokinetic modulator targeting moiety for sirna”	21/Junio/2012

El documento D1¹ divulga oligómeros dirigidos al ARNm de PCSK9 en una célula, que conllevan a una expresión reducida de PCSK9 (Resumen).

El documento D2² divulga ARN de interferencia dirigidos a PCSK9 y métodos para la inhibición de la expresión de dicha proteína (Resumen).

El documento D3³ 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 *in vivo* de dichos iARNs (Pág. 1).

El documento D4⁴ divulga composiciones para la entrega *in vivo* de ARN de interferencia dirigida a células (Resumen).

7. Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)

Nivel Inventivo (Art. 18 D486)

Grupo inventivo 1

La reivindicación 1 consiste en: “*Conjugado de oligonucleótido antisentido que comprende: a. un oligómero antisentido (A) de una longitud entre 12 y 22 nucleótidos, que comprende una secuencia contigua de entre 10 y 16 nucleótidos que son complementarios a un tramo correspondiente de SEC ID No. 30 o 31 o 32 o 33 o 34 o 45, y (...)*” (Radicado No. 15-307175-00003-0000).

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

1

<https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2011009697A1&KC=A1&FT=D&ND=&date=20110127&DB=&locale=>

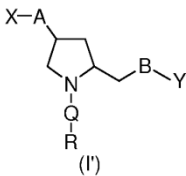
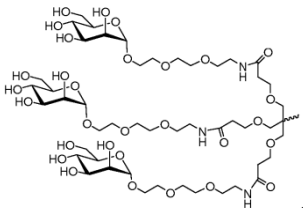
2<https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2012058693A2&KC=A2&FT=D&ND=&date=20120503&DB=&locale=#>

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

4<https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2012083046>

Oficio N° 9238

Ref. Expediente N° 15307175

Características esenciales	D1	D3
Conjugado de oligonucleótido antisentido que comprende:	Conjugados de oligómeros que comprenden o consisten de: (Pág. 26, líneas 5-7)	Un ARN de interferencia que comprende: (Pág. 212, Reivindicación 1)
a. un oligómero antisentido (A) de una longitud entre 12 y 22 nucleótidos, que comprende una secuencia contigua de entre 10 y 16 nucleótidos que son complementarios a un tramo correspondiente de SEC ID No. 30 o 31	Una secuencia de nucleótidos que corresponde al complemento reverso de una secuencia de nucleótidos presente en la SEQ ID No. 5, donde el oligómero comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste de las SEQ ID Nos. 6-9 (Pág. 6, líneas 23-27)	En donde el ARN de interferencia que dirige a un ácido nucleico expresado en el hígado (Pág. 7) En donde el ARN se une en el extremo 3' (Pág. 214, Reivindicación 4)
b. por lo menos una fracción de conjugado (C) unida covalentemente a dicho oligómero (A), en el que la fracción de conjugado comprende N-acetilgalactosamida (GalNAc)	En donde el oligómero se encuentra unido a un ligando/conjugado (Pág. 26, líneas 16-18) En donde el ligando consiste de un polímero cargado positivamente tal como polietilenglicol (PEG) (Pág. 27, líneas 1-5)	Donde el iARN comprende la estructura:  En donde R es:  (Pág. 217, Reivindicación 13)

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano al conjugado de oligómero definido en la reivindicación 1, porque divulga conjugados de oligómeros antisentido que comprenden o consisten de secuencia de nucleótidos que corresponde al complemento reverso de una secuencia de nucleótidos presente en la SEQ ID No. 5, donde el oligómero comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste de las SEQ ID Nos. 6-9 (Pág. 26, líneas 5-7; Pág. 6, líneas 23-27), en donde dicha secuencia SEQ ID No. 5 codifica para PCSK9 (Pág. 7, líneas 2-5). En donde la secuencia SEQ ID No. 25 de la solicitud presenta un 100% de identidad y cobertura con la SEQ ID No. 9 del documento D1 (ver figura 2), siendo dicha secuencia 100% complementarias a la SEQ ID No. 30 de la solicitud (ver figura 3). Este documento indica que el conjugado comprende los oligómeros enseñados unidos a un ligando (Pág. 26, líneas 16-18). Asimismo, el documento enseña gápmers beta-deoxi LNA, composiciones farmacéuticas que comprenden los conjugados enseñados, métodos para la inhibición de PCSK9 en una célula que comprende administrar los conjugados de oligómero enseñados (Pág. 3, líneas 5-31), así como la inclusión de análogos de nucleótidos (Pág. 22, líneas 14-16) y enlaces de fosforotioato (Pág. 9, línea 30).

CLUSTAL multiple sequence alignment by MUSCLE (3.8)

SEQ_ID_No_9_D1	TGCTACAAAACCCA
SEQ_ID_No_25_Solicitud	TGCTACAAAACCCA

Figura 2 Alineamiento entre las secuencias SEQ ID No. 25 de la solicitud y SEQ ID No. 9 del documento D1.

Oficio N° 9238

Ref. Expediente N° 15307175

SEQ_ID_No_9_D1	1	TGCTA-CAAAACCCA	14
SEQ_ID_No_30_	14	ACGAU-GUUUUGGGU	1

Figura 3 Complementariedad entre la secuencia SEQ ID No. 9 del documento D1 y la secuencia SEQ ID No. 30 de la solicitud.

La diferencia entre la solicitud, definida en la reivindicación 1 y los conjugados de oligómero divulgados en el documento D1 consiste en que los conjugados de oligómero reclamados comprenden N-acetilgalactosamida (GalNAc).

El efecto técnico asociado a la inclusión de un derivado de GalNAc en los oligómeros antisentido dirigidos a PCSK9 es un incremento en la eficacia de los mismos (Págs. 73, 82; Figuras 16 y 17).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar los oligómeros antisentido enseñados en el documento D1 para aumentar su eficacia.

Sin embargo, la conjugación de ARNs de interferencia con derivados de GalNAc había sido divulgada previamente en el documento D3, que se refiere a conjugados que comprenden un ARN de interferencia conjugados con carbohidratos (Pág. 1), particularmente, el documento D3 enseña ligandos bivalentes de GalNAc y su efecto superior en la inhibición de la expresión de proteínas en el hígado (Pág. 208, Ej. 18). Por otra parte, el documento D3 sugiere la aplicación de este tipo de conjugados en la modulación de la expresión de PCSK9 (Pág. 159).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría un ligando tipo GalNAc de acuerdo a lo divulgado en el documento D3, en los conjugados de oligómero enseñados en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2-6 y 9-20, no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

Las reivindicaciones 1-6 y 9-20 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

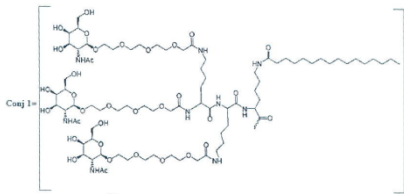
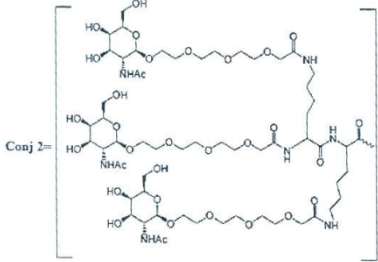
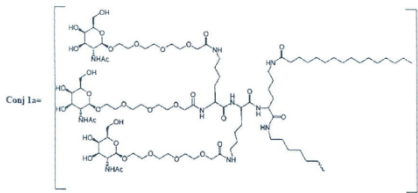
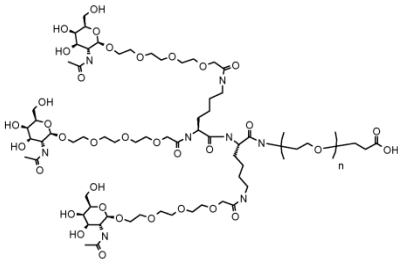
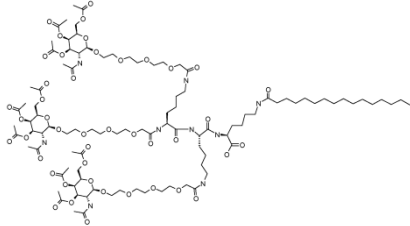
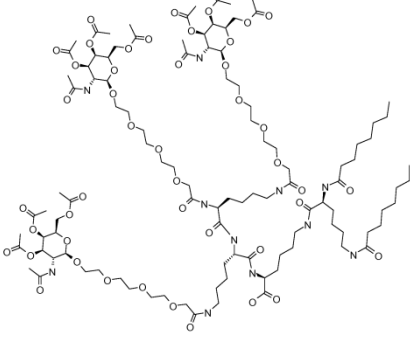
La reivindicación 7 consiste en: *“Conjugado de oligonucleótido antisentido según la reivindicación 6, en el que las tres fracciones GalNAc se unen a un grupo de punto de ramificación dilisina mediante espaciadores de PEG, tal como los mostrados como Conj. 1, 2, 1a o 2a (...)”* (Radicado No. 15-307175-00003-0000).

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

Características esenciales	D1	D4
Conjugado de oligonucleótido antisentido que comprende:	Conjugados de oligómeros que comprenden o consisten de: (Pág. 26, líneas 5-7)	Conjugados de GalNAc3-siRNA (Pág. 85, Ej. 23)
a. un oligómero antisentido (A) de una longitud entre 12 y 22	Una secuencia de nucleótidos que	siRNA

Oficio N° 9238

Ref. Expediente N° 15307175

nucleótidos, que comprende una secuencia contigua de entre 10 y 16 nucleótidos que son complementarios a un tramo correspondiente de SEC ID No. 30 o 31 o 32 o 33 o 34 o 45	corresponde al complemento reverso de una secuencia de nucleótidos presente en la SEQ ID No. 5, donde el oligómero comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste de las SEQ ID Nos. 6-9 (Pág. 6, líneas 23-27)	
b. por lo menos una fracción de conjugado (C) unida covalentemente a dicho oligómero (A), en el que la fracción de conjugado comprende N-acetilgalactosamida (GalNAc)	En donde el oligómero se encuentra unido a un ligando/conjugado (Pág. 26, líneas 16-18) En donde el ligando consiste de un polímero cargado positivamente tal como polietilenglicol (PEG) (Pág. 27, líneas 1-5)	Conjugados con un grupo GalNAc trivalente (Pág. 86, Tabla 2)
En el que el que la fracción C comprende un GalNAc trivalente en el que las tres fracciones GalNAc se unen a un grupo de punto de ramificación dilisina mediante espaciadores de PEG, tal como los mostrados como Conj. 1, 2, 1a o 2a:   	No se menciona	En dónde el derivado GalNAc presenta la estructura:  (Pág. 30, Cluster de Galactosa con espaciador PEG entre el punto de ramificación y el ácido nucleico)  (Pág. 62, Ej. 10 D, Cluster de GalNAc-palmitoilo)  (Pág. 74, Ej. 19 F, Cluster de GalNAc-dioctanoilo)

Oficio N° 9238

Ref. Expediente N° 15307175



El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano al conjugado de oligómero definido en la reivindicación 1, porque divulga conjugados de oligómeros antisentido que comprenden o consisten de secuencia de nucleótidos que corresponde al complemento reverso de una secuencia de nucleótidos presente en la SEQ ID No. 5, donde el oligómero comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste de las SEQ ID Nos. 6-9 (Pág. 26, líneas 5-7; Pág. 6, líneas 23-27), en donde dicha secuencia SEQ ID No. 5 codifica para PCSK9 (Pág. 7, líneas 2-5). En donde la secuencia SEQ ID No. 25 de la solicitud presenta un 100% de identidad y cobertura con la SEQ ID No. 9 del documento D1 (ver figura 2), siendo dicha secuencia 100% complementaria a la SEQ ID No. 30 de la solicitud (ver figura 3). Este documento indica que el conjugado comprende los oligómeros enseñados unidos a un ligando (Pág. 26, líneas 16-18). Asimismo, el documento enseña gápmers beta-deoxi LNA, composiciones farmacéuticas que comprenden los conjugados enseñados, métodos para la inhibición de PCSK9 en una célula que comprende administrar los conjugados de oligómero enseñados (Pág. 3, líneas 5-31), así como la inclusión de análogos de nucleótidos (Pág. 22, líneas 14-16) y enlaces de fosforotioato (Pág. 9, línea 30).

La diferencia entre la solicitud, definida en la reivindicación 1 y los conjugados de oligómero divulgados en el documento D1 consiste en que los conjugados de oligómero reclamados comprenden N-acetilgalactosamida (GalNAc) trivalentes que se unen a un grupo de punto de ramificación dilisina mediante espaciadores de PEG.

El efecto técnico asociado a la inclusión de un derivado de GalNAc en los oligómeros antisentido dirigidos a PCSK9 es un incremento en la eficacia de los mismos (Págs. 73, 82; Figuras 16 y 17).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar los oligómeros antisentido enseñados en el documento D1 para aumentar su eficacia.

Sin embargo, la conjugación de ARNs de interferencia con derivados de GalNAc trivalentes había sido divulgada previamente en el documento D4, que se refiere a conjugados para la entrega *in vivo* que comprenden un ARN de interferencia conjugados con un compuesto modulador de blanco (Pág. 4, líneas 22-25), particularmente, el documento D4 enseña ligandos trivalentes de GalNAc que se unen a un grupo de punto de ramificación dilisina mediante espaciadores de PEG (Pág. 30, Cluster de Galactosa con espaciador PEG entre el punto de ramificación y el ácido nucleico; Pág. 62, Ej. 10 D, Cluster de GalNAc-palmitoilo; Pág. 74, Ej. 19 F, Cluster de GalNAc-dioctanoilo; Pág. 78, Compuesto 4) y su efecto superior en la inhibición de la síntesis de proteínas en el hígado (Pág. 87, Tabla 2).

Oficio N° 9238

Ref. Expediente N° 15307175

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría un ligando tipo GalNAc trivalentes que se unen a un grupo de punto de ramificación dilisina mediante espaciadores de PEG de acuerdo a lo divulgado en el documento D4, en los conjugados de oligómero enseñados en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 7 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

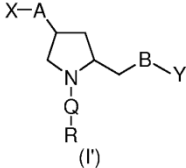
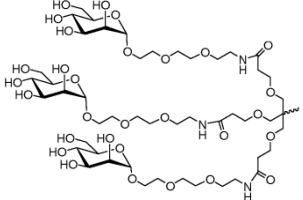
Puesto que la reivindicación dependiente 8 no menciona características inventivas adicionales tampoco se puede considerar inventiva.

Las reivindicaciones 7 y 8 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Grupo inventivo 2

La reivindicación 1 consiste en: “Conjugado de oligonucleótido antisentido que comprende: a. un oligómero antisentido (A) de una longitud entre 12 y 22 nucleótidos, que comprende una secuencia contigua de entre 10 y 16 nucleótidos que son complementarios a un tramo correspondiente de SEC ID No. 30 o 31 o 32 o 33 o 34 o 45, y (...)” (Radicado No. 15-307175-00003-0000).

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

Características esenciales	D2	D3
Conjugado de oligonucleótido antisentido que comprende:	Conjugados de ARNsi dirigidos a PCSK9 (Pág. 76, línea 26).	Un ARN de interferencia (Pág. 212, Reivindicación 1)
a. un oligómero antisentido (A) de una longitud entre 12 y 22 nucleótidos, que comprende una secuencia contigua de entre 10 y 16 nucleótidos que son complementarios a un tramo correspondiente de SEC ID No. 32 o 33	ARN de interferencia que comprenden una hebra antisentido de SEQ ID No. 1072 (Pág. 96, dúplex AD-27860)	En donde el ARN de interferencia que dirige a un ácido nucleico expresado en el hígado (Pág. 7) En donde el ARN se une en el extremo 3' (Pág. 214, Reivindicación 4)
b. por lo menos una fracción de conjugado (C) unida covalentemente a dicho oligómero (A), en el que la fracción de conjugado comprende N-acetilgalactosamida (GalNAc)	Conjugados de los ARNsi que comprenden un ligando (Pág. 76, línea 26) En donde el ligando puede ser un azúcar o polímeros como polietilenglicol (PEG) (Pág. 27, líneas 1-5)	Donde el iARN comprende la estructura:  En donde R es:  (Pág. 217, Reivindicación 13)

El documento D2 se considera el estado de la técnica más cercano al conjugado de oligómero definido en la reivindicación 1 (Grupo inventivo 2), porque divulga ARNsi

Oficio N° 9238

Ref. Expediente N° 15307175

dirigidos a PCSK9, composiciones farmacéuticas que los comprenden y métodos para inhibir la expresión de dicha proteína (Pág. 1, líneas 9-11). Particularmente, este documento enseña ARN de interferencia que comprenden una hebra antisentido de SEQ ID No. 1072 (Pág. 96, dúplex AD-27860), en donde la secuencia SEQ ID No. 28 de la solicitud presenta un 66% de identidad y 100% de cobertura con dicha secuencia (ver figura 4), siendo esta 100% complementaria a la SEQ ID No. 32 de la solicitud (ver figura 5). Este documento enseña conjugados de los ARNsi (Pág. 76, línea 26). Asimismo, el documento enseña como la inclusión de análogos de nucleótidos (Pág. 8, líneas 24-26) y enlaces de fosforotioato (Pág. 9, líneas 1-2).

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
SEQ_ID_No_1072_D2      UGCUGUGUGAGCUUGGCAG
SEQ_ID_No_28_Solicitud TGCTGTGTGAGCTTGG---
                      ** * * * * *
```

Figura 4 Alineamiento entre las secuencias SEQ ID No. 28 de la solicitud y SEQ ID No. 1072 del documento D2.

```
SEQ_ID_32_      1      ---CCAAGCUCACACAGC-      15
                  |||
SEQ_ID_1072_D   19      GACGGUUCGAGUGUGUCGU      1
```

Figura 5 Complementariedad entre la secuencia SEQ ID No. 1072 del documento D1 y la secuencia SEQ ID No. 32 de la solicitud.

La diferencia entre la solicitud (Grupo inventivo 2), definida en la reivindicación 1 y los ARNsi divulgados en el documento D2 consiste en que los conjugados de oligómero reclamados comprenden N-acetilgalactosamida (GalNAc).

El efecto técnico asociado a la inclusión de un derivado de GalNAc en los oligómeros antisentido dirigidos a PCSK9 es un incremento en la eficacia de los mismos (Págs. 73, 82; Figuras 16 y 17).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar los ARNsi antisentido enseñados en el documento D2 para aumentar su eficacia.

Sin embargo, la conjugación de ARN de interferencia con derivados de GalNAc había sido divulgada previamente en el documento D3, que se refiere a conjugados que comprenden un ARN de interferencia conjugados con carbohidratos (Pág. 1), particularmente, el documento D3 enseña ligandos bivalentes de GalNAc y su efecto superior en la inhibición de la expresión de proteínas en el hígado (Pág. 208, Ej. 18). Por otra parte, el documento D3 sugiere la aplicación de este tipo de conjugados en la modulación de la expresión de PCSK9 (Pág. 159).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia incluiría un ligando tipo GalNAc de acuerdo a lo divulgado en el documento D3, en los conjugados de oligómero enseñados en el documento D2 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2-6, 9-11, 19 y 20, no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

Las reivindicaciones 1-6, 9-11, 19 y 20 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Oficio N° 9238

Ref. Expediente N° 15307175

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2011009697	1-20	Nivel inventivo
D2	WO2012058693	1-6, 9-11, 19 y 20	Nivel inventivo
D3	WO2009073809	1-6 y 9-20	Nivel inventivo
D4	WO2012083046	7 y 8	Nivel inventivo

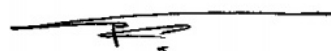
En cumplimiento del artículo 45, de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si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

Si como respuesta a este requerimiento el solicitante llegara a modificar: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presente un nuevo capítulo reivindicatorio, y desee que se realice un nuevo examen de patentabilidad a esta modificación, no deberá pagar la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente a la tasa de examen de patentabilidad. En todo caso, el número de requerimientos por no patentabilidad estará supeditado a que el término del estudio de patentabilidad no sea superior a 18 meses, contados desde la publicación de la solicitud de patente de invención. Adicionalmente, 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 deberá pagar la tasa por reivindicación adicional.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante para los sesenta (60) días.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el Título I, Actuaciones ante la Superintendencia de Industria y Comercio; Capítulo sexto, publicación, comunicación, notificación y ejecutoria de las decisiones de la Superintendencia de Industria y Comercio, informándoles que contra el mismo no procede el recurso de la vía gubernativa.

Atentamente,



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES (C)

Elaborado: RUTH ANDREA RODRÍGUEZ CASTRO
Revisado: DAYRON ALEXANDER RAMÍREZ REYES
Aprobado: JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ

Oficio N° 9238

Ref. Expediente N° 15307175