

SEÑOR DIRECTOR
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

Asunto:	Solicitud No.:	15291029
	Oficio No.:	12385
	Referencia:	Respuesta examen de patentabilidad

MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO, identificado como aparece al pie de mi firma, en calidad de apoderado de la sociedad solicitante **ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC.**, doy respuesta al **Oficio No. 12385**, de conformidad con el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

1. MODIFICACIONES A LA SOLICITUD

Con el fin de atender las observaciones realizadas por el Examinador, el solicitante aporta un nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 25 reivindicaciones en las que se han incluido las siguientes modificaciones:

- 1.1. La reivindicación 1 se ha modificado para ahora incluir definiciones más específicas de las secuencias de las hebras sentido y antisentido.
- 1.2. Se han incluido las nuevas reivindicaciones 2 a 5, las cuales incluyen una definición más específica de las posibles modificaciones a los nucleótidos.
- 1.3. Se eliminaron las antiguas reivindicaciones 4, y 23 a 27.

Estas modificaciones se ajustan al artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 y no constituyen una ampliación de la materia contenida en la solicitud originalmente presentada.

2. TÍTULO

De acuerdo con la sugerencia del señor examinador, se ha modificado el título como se indica a continuación: "AGENTES DE ARNi CONJUGADOS".

3. ARGUMENTOS A FAVOR DE LA CLARIDAD DE LAS REIVINDICACIONES

- 3.1. La reivindicación 1 ha sido modificada para divulgar de manera más específica las secuencias SEQ ID NO de las posibles hebras sentido y antisentido, y las posibles modificaciones a los nucleótidos, para hacerla más clara y concisa. Por lo anterior, se considera superada la objeción.

- 3.2. En cuanto a la reivindicación 4, la misma ha sido eliminada, por lo que se entiende que se ha superado la objeción a la misma.
- 3.3. Con respecto a la objeción a la reivindicación 1 por contener el término “sustancialmente”, se debe tener en cuenta que el experto en el campo técnico está en la capacidad de entender que es un nucleótido modificado, gracias a sus conocimientos y al contexto brindado por la solicitud de patente. Más específicamente, en las páginas 54 a 57 de la presente solicitud, se describe como en ciertos aspectos de la invención, se modifican sustancialmente todos los nucleótidos de un ARNi de la invención, o en otras realizaciones de la invención se modifican todos los nucleótidos de un ARNi de la invención, o cómo los ARNi de la invención en los que “sustancialmente todos los nucleótidos están modificados” están en gran medida pero no completamente modificados y pueden incluir no más de 5, 4, 3, 2 o 1 nucleótidos no modificados. Por lo tanto, Restringir dicha definición o eliminarla del pliego reivindicatorio, conllevaría a una indebida limitación del alcance de protección la solicitud de patente.
- 3.4. En relación con la objeción a la expresión “al menos”, también se debe tener en cuenta que para la persona versada en la materia es perfectamente claro que la invención puede comprender 19, 23 o más nucleótidos contiguos, o uno o varios enlaces internucleotídico de fosforotioato o metilfosfonato. Eliminar dicho término del pliego reivindicatorio, también conllevaría a una indebida limitación del alcance de la solicitud de patente.
- 3.5. En cuanto a las objeciones a las antiguas reivindicaciones 5 a 10, por no contener proporciones, se debe tener en cuenta, que, de acuerdo con la Guía para examen de solicitudes de patente y modelos de utilidad de la SIC, “*si la característica técnica de la composición es el compuesto activo, el examinador no deberá requerir que se mencionen también otras características estructurales*”. Por lo tanto, el solicitante no está obligado a incluir proporciones o características estructurales adicionales, ya que las reivindicaciones objetadas están perfectamente caracterizadas.
- 3.6. El Examinador indica que la reivindicación 11 no es clara porque no menciona condiciones del método descrito. Se debe tener en cuenta que el experto en la materia está en la completa capacidad de determinar que parámetros deben ser considerados para llevar a cabo el método reivindicado. A su vez, la solicitud de patente cuenta con numerosos ejemplos que pueden guiar al experto sobre las condiciones o parámetros a tener en cuenta durante la ejecución del método. Por

lo tanto, restringir la reivindicación especificando parámetros, conllevaría a una indebida limitación del alcance de protección de la solicitud de patente.

- 3.7. Con respecto a la antigua reivindicación 22, se debe tener en cuenta que la misma es dependiente de la reivindicación 1 y que, ya que todas las posibles secuencias están descritas en dicha reivindicación independiente, no es necesario describir nuevamente las secuencias en la reivindicación objetada. Además, se debe tener en cuenta que el objetivo de la dicha reivindicación es limitar el alcance de la invención a 17 y 25 nucleótidos de las secuencias mencionadas en la reivindicación 1.
- 3.8. Por último, la reivindicación 23 ha sido eliminada por lo que se entiende que se ha superado la objeción a la misma.

4. DETERMINACIÓN DEL ESTADO DE LA TÉCNICA

El Examinador ha determinado que el siguiente documento anticipa el objeto de la presente solicitud: "Serpina1 siRNAs: compositions of matter and methods of treatment", identificado como D1 (W02012178033).

5. ARGUMENTOS A FAVOR DEL NIVEL INVENTIVO DE LA INVENCION

- 5.1. El examinador ha objetado las reivindicaciones 1 a 13 por falta de nivel inventivo, porque D1 describe algunas secuencias de nucleótidos y no hay evidencia del efecto técnico de la composición reivindicada.
- 5.2. El solicitante respetuosamente se encuentra en desacuerdo con la opinión del examinador. D1 no enseña o sugiere la invención reclamada y, además, no provee motivación y una expectativa razonable de éxito a la persona normalmente versada en la materia, para que el mismo alcance lo descrito en la invención reclamada en la presente solicitud.
- 5.3. Como se demostró en los ejemplos de la presente solicitud, simplemente conocer la secuencia de nucleótidos de ARNm de Serpina1 no es suficiente para que un experto en la materia pueda predecir a priori que cualquier ARN de doble hebra que se dirija a cualquier porción de un gen de Serpina1, inhibirá efectiva y duraderamente la expresión de Serpina1. Por ejemplo, como se demostró en la Tabla 3 y 4, el agente de ARN de doble hebra dirigido a algunas porciones de los 3,220 nucleótidos del ARNm de Serpina1 humano (véase, por ejemplo, SEQ ID NO: 1 de la descripción), es más eficaz que otros agentes para inhibir la expresión de Serpina1. Por lo tanto, el simple conocimiento de la secuencia de nucleótidos del ARNm de Serpina1 no es suficiente para que un experto en la técnica pueda

predecir cuál de los más de 3.200 agentes potenciales de ARN de doble hebra, se dirige a una porción de 23 nucleótidos de un gen de Serpina1, y que, como los agentes ARN de doble hebra reivindicados, inhibirá eficaz y duraderamente la expresión de Serpina1.

- 5.4. La nueva reivindicación 1 define la hebra sentido que comprende al menos 19 nucleótidos contiguos que difieren por no más de 3 nucleótidos de la secuencia nucleótida de CUUCUUAUGAUUGAACAAAA (SEQ ID NO: 417), y la hebra antisentido comprende al menos 19 nucleótidos contiguos que difieren en no más de 3 nucleótidos de la secuencia nucleótida UUUUGUUCAAUCAUUAAGAAGAC (SEQ ID NO: 419), en donde sustancialmente todos los nucleótidos de dicha hebra sentido y sustancialmente todos los nucleótidos de dicha hebra antisentido son nucleótidos modificados. Por su parte, D1 no describe las secuencias de SEQ ID NO:417 y 419, y mucho menos sus secuencias modificadas. Además, D1 tampoco enseña ni sugiere los efectos técnicos del agente de ARNi bicatenario que comprende las cadenas sentido y antisentido particulares (tales como AD-61444 y AD-59054 mencionadas en la descripción).
- 5.5. Adicionalmente, las nuevas reivindicaciones además exigen unas hebras sentido una antisentido modificadas (SEQ ID NO: 148-420) que tienen modificaciones de nucleótidos específicas, es decir, una modificación del nucleótido 2'-O-metilo (por ejemplo, u), una modificación del nucleótido 2'-fluoro (por ejemplo, Uf), y/o un enlace fosforotioato (es decir, s). D1 tampoco describe ni enseña estas secuencias de nucleótidos modificadas.
- 5.6. Por lo tanto, para que un experto en la materia llegue a una hebra específica de estos agentes de ARN de doble hebra reivindicados sólo sobre la base de la secuencia de mRNA de Serpina1, un experto en la materia debería, como se discutió anteriormente, poder seleccionar la región de 23 nucleótidos específicos de la secuencia de ARNm de Serpina1 humana de 3.220 nucleótidos, a los que los agentes de ARN de doble hebra reivindicados se dirigen, a partir de más de 3.200 posibles agentes de ARN de doble hebra, y además, el experto en la materia debería seleccionar las modificaciones de nucleótidos específicas de una cadena de más de 7×10^{13} posibles hebras modificadas, dirigidas a esa porción de un ARNm de Serpina1 (el número potencial de combinaciones de nucleótidos modificadas de una cadena de un agente de ARN de doble hebra que comprende 23 nucleótidos con tres posibles modificaciones de nucleótidos posibles = n^r o $3^{23} = 9.4 \times 10^{10}$).
- 5.7. De acuerdo con lo anterior, existe un amplio número de posibles ARN de doble hebra modificados que se dirigen al gen de Serpina1, y por lo tanto, un experto en

la técnica no habría sido motivado, ni habría esperado razonablemente seleccionar las secuencias específicas que se dirigen al gen de Serpina1, como se reivindican, de manera obvia a partir de las enseñanzas de D1.

- 5.8. Además, D1 no enseña o sugiere cualquier agente de ARN de doble hebra, específico para inhibir la expresión de Serpina1 que tenga la secuencia de nucleótidos reivindicada, y mucho menos cualquier agente de ARN de doble hebra específico que inhiba la expresión de Serpina1, que tenga la secuencia de nucleótidos particular y que tenga las modificaciones de nucleótidos específicas requeridas por las reivindicaciones. Además, dados los millones y millones de permutaciones que enfrenta un experto en la materia, como se discutió anteriormente, la persona versada en la técnica no podría llegar a la invención reivindicada con una expectativa razonable de éxito.
- 5.9. También, se quiere resaltar que, como se demostró en los ejemplos, los agentes de ARN de doble hebra reivindicados son particularmente efectivos. El solicitante ha logrado demostrar a través de los ejemplos, la preparación de los agentes de ARN de doble hebra que inhiben la expresión de Serpina1, que se dirigen a porciones específicas del gen de Serpina1 y tienen nucleótidos específicos modificados como se requiere en las reivindicaciones, incluyendo, por ejemplo, AD-61444 (por ejemplo, modificado: SEQ ID NOs: 418 y 420; no modificado: SEQ ID NO:s 417 y 419) y AD-59054 (59054 y 61444 comparten la secuencia de nucleobase idéntica, pero un patrón diferente de nucleótidos modificados).
- 5.10. Los AD-61444 y AD-59054 se identificaron como ejemplos de ARN de doble hebra que se distinguieron de una gran cantidad de otros ARN de doble hebra, por contar con una capacidad superior para inhibir la expresión de Serpina1 *in vitro* y por inhibir de manera potente y duradera la expresión de Serpina1 *in vivo*, en un modelo animal de un trastorno asociado a Serpina1, por ejemplo, un ratón transgénico que expresa la forma mutante Z-AAT de Serpina1 (véanse, por ejemplo, los ejemplos 1 y 2, Tablas 3 y 4, ejemplos 3 y 4, figuras 2 y 3; y el ejemplo 8, figura 7).
- 5.11. Por lo tanto, la demostración de los solicitantes por primera vez, de que los ARN de doble hebra que apuntan a una porción específica de Serpina1 y que tienen las modificaciones específicas de nucleótidos, inhiben de manera potente y duradera una forma clínicamente relevante de Serpina1 mutante, más específicamente el alelo Z que representa el 95% de los pacientes con deficiencia de Serpina1 resultantes en la enfermedad hepática (ver, por ejemplo, página 18, líneas 25-36 de la especificación), permite el tratamiento de sujetos que tienen un trastorno mediado por una enfermedad asociada a la variante de deficiencia de Serpina1, como un trastorno hepático, por ejemplo, cirrosis, fibrosis hepática, y carcinoma

hepatocelular, proporcionando de ese modo una ventaja significativa e inesperada sobre cualquier otra composición y método en la técnica en el momento de la invención.

- 5.12. Por lo tanto, los agentes de ARN de doble hebra y las composiciones farmacéuticas reivindicados, no habrían sido obvios para un experto en la materia basándose en las enseñanzas de las publicaciones citadas por el señor examinador, por lo que las reivindicaciones de la presente solicitud cuentan con nivel inventivo.

6. PETICIÓN

- 6.1. Teniendo en cuenta que se ha dado respuesta a todas las observaciones realizadas por su Despacho, demostrando que el nuevo pliego reivindicatorio es claro y cumple con los requisitos de patentabilidad, amablemente se solicita proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.

7. ANEXOS

Adjunto al presente escrito:

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 25 reivindicaciones.

8. 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 patentes@gomezpinzon.com.

Atentamente,

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