

Señor
Director de la Dirección de Nuevas Creaciones
Superintendencia de Industria y Comercio
Ministerio de Comercio, Industria y Turismo
E. S. D.

Re.: Expediente No. **NC2017/0008462**
Solicitud de Patente PCT entrada en Fase Nacional, para: **“ARNi DIRIGIDO A LA PROTEÍNA HUNGTINGTINA, PARTÍCULAS VÍRICAS QUE LO CONTIENEN Y MÉTODOS PARA REDUCIR LA TOXICIDAD DEL ARNi”**
(nuevo título)
Solicitante: **GENZYME CORPORATION**

RESPUESTA A EXAMEN DE FORMA

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante del asunto citado en la referencia, en atención a su Oficio No. **13293** notificado el **13 de septiembre de 2017**, y para el cual solicité oportunamente prórroga el **10 de noviembre de 2017**, atentamente me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Modificaciones a la solicitud

De acuerdo con lo establecido en el Artículo 34 de la Decisión 486 y en vista de las observaciones realizadas por el examinador, me permito presentar en esta oportunidad un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 43 reivindicaciones, un nuevo resumen y un nuevo título, los cuales han sido modificadas de la siguiente forma:

- Las reivindicaciones 19 y 24 a 26 no se presentan en esta oportunidad.
- Las reivindicaciones 1 a 18 y 20 a 23 fueron modificadas a fin de hacer claridad en el objeto de la invención y para propósitos de re-enumeración.
- Las características de la invención que en el anterior pliego reivindicatorio habían sido mencionadas precedidas de las expresiones “*opcionalmente*” y “*y/o*” han sido incorporadas como las reivindicaciones dependientes 4, 6 a 10, 18 a 19, 21, 23, 25, 27 a 28, 30 a 31, 33 a 35, 37 a 38 y 42 del nuevo pliego reivindicatorio.

Es de señalar que el nuevo pliego reivindicatorio corresponde a una limitación del anterior pliego reivindicatorio y que cada una de las reivindicaciones se encuentra soportada debidamente soportada, como se muestra en la siguiente tabla:

Nueva reiv.	Anterior reiv.
4	3
6-10	4
18-19	11

21	12
23	13
25	14
27-28	15
30-31	16
33-35	17
37-38	18
42	22

- Se modificó el resumen para especificar con mayor claridad el objeto de la invención, sus características técnicas esenciales y el campo de aplicación.
- De acuerdo con los cambios realizados se solicita modificar el título de la invención como se muestra a continuación:

“ARNi DIRIGIDO A LA PROTEÍNA HUNGTINGTINA, PARTÍCULAS VÍRICAS QUE LO CONTIENEN Y MÉTODOS PARA REDUCIR LA TOXICIDAD DEL ARNi”

Se solicita atentamente tener en cuenta el nuevo pliego reivindicatorio, resumen y título para el análisis de patentabilidad, toda vez que no implican una ampliación de la materia inicialmente solicitada y además permiten superar las objeciones comunicadas por el examinador.

2. Patentabilidad de la materia contenida en la solicitud

El examinador indicó que:

“El uso de la reivindicación 26 no es patentable de acuerdo con el Art. 14, puesto que, a pesar de estar encabezada como "kit", la reivindicación reclama el uso del kit para inducir interferencia de ARN en un mamífero, inhibir o reducir la expresión de un polipéptido en un mamífero que tiene una enfermedad, inhibir la acumulación de un polipéptido en una célula de un mamífero, tratar la enfermedad de Huntington en un mamífero, inhibir la expresión de htt en un mamífero, o inhibir la acumulación de htt en una célula de un mamífero; lo cual hace referencia al uso del kit. Adicionalmente, menciona que el mamífero es un ser humano y/o que el mamífero tiene la enfermedad de Huntington, lo cual se relaciona con un método de tratamiento.”;

y que:

“El objeto de las reivindicaciones 24 y 25 no es patentable de acuerdo con el artículo citado, toda vez que corresponde a un método para inhibir o reducir la expresión de un polipéptido en un mamífero, para tratar la enfermedad de Huntington o inhibir la expresión de htt, el cual comprende administrar al mamífero un ARNi.”

Al respecto, se hace notar que el nuevo pliego reivindicatorio, tal como ha sido modificado en esta oportunidad, no contiene las reivindicaciones 26, 24 y 25. En consecuencia, la materia inventiva del actual pliego reivindicatorio no corresponde en ninguna caso a materia que se encuentre excluida de patentabilidad en virtud de los Artículos 14 y 20 de la Decisión 486.

3. Claridad y concisión del pliego reivindicatorio

Tal como se indica arriba, el pliego reivindicatorio ha sido modificado para que resulte más claro y conciso. No obstante, se solicita atentamente tener en cuenta los siguientes aspectos para cada una de las objeciones presentadas por el examinador:

- El examinador señala que:

“La reivindicación 1 no es clara ni concisa porque no define estructuralmente el ARNi reclamado y la mención de "una primera cadena", "una segunda cadena",

"una región guía", "una región no guía" no permiten establecer con exactitud la secuencia a la que se refieren y abarca múltiples posibilidades de secuencias que no se encuentran dentro del alcance de la solicitud. (...) la reivindicación independiente debe ser autosuficiente y contener todas las características técnicas del objeto de la solicitud"

Al respecto, se hace notar que la característica técnica esencial del ARNi de la presente invención consiste en la posición de la protuberancia en la región no guía, es decir, *"en el que la primera cadena comprende una región guía que comprende 19 bases, donde la región guía comprende una región semilla que comprende las bases 1-N de la cadena guía, en donde $N = 7$ o $N = 8$; y en el que la segunda cadena comprende una región no guía que comprende 19 bases, en donde: (a) la región no guía comprende una secuencia de protuberancia opuesta a una o más de las bases 1-(N+2) de la región guía; (b) la región no guía comprende una secuencia de protuberancia opuesta a una o más de las bases 1-(N+1) de la región de guía; (c) la región no guía comprende una secuencia de protuberancia opuesta a una base de las bases 1-N de la región de guía"*.

Una persona del oficio normalmente versada en la materia reconocerá que esta característica técnica esencial es aplicable a todas las moléculas de ARNi, independientemente de las secuencias de la primera cadena y la segunda cadena. Las secuencias de ARNi de la reivindicación independiente 3 también contienen esta característica técnica esencial. El efecto técnico de esta característica consiste en la reducción en la toxicidad de la molécula de ARNi. Por lo tanto, una persona del oficio normalmente versada en la materia a la luz de la información divulgada en la reivindicación 1 puede fácilmente aplicar la presente invención a moléculas de ARNi que tienen secuencias diferentes a las divulgadas en la reivindicación 3 y obteniendo la misma reducción en la toxicidad. En vista d las aclaraciones realizadas, es claro que la reivindicación 1 no carece de claridad o concisión puesto que no falla en divulgar la característica técnica esencial de la presente invención.

- El examinador señala que:

"Las reivindicaciones 1 a 6 y 15 a 17 no son claras porque utilizan las expresiones "al menos", "una cualquiera o más", "una o más bases", "y/o", "aproximadamente un 90% de identidad", "uno o más motivos CpG", "aproximadamente", las cuales son imprecisas y no permiten distinguir la invención del estado de la técnica"

En respuesta a la observación del examinador, se modificaron las reivindicaciones con el fin de remover las expresiones "al menos" y "y/o".

La expresión "una cualquiera o más" fue modificada eliminado la palabra "cualquiera". Dado que la secuencia guía es una secuencia pequeña y definida, la expresión *"la una o más bases de la secuencia guía"* se encuentra definida. Del mismo modo, los motivos CpG se encuentran limitadas a una región definida y, por lo tanto, el término *"uno o más motivos CpG"* proporciona un número limitado de opciones que una persona del oficio normalmente versada en la materia reconocería sin dificultad alguna.

- El examinador señala que:

"La reivindicación 3 no es clara y carece de soporte porque utiliza la expresión "aproximadamente un 90% de identidad", la cual no permite definir la secuencia exacta a la que se refiere y abarca secuencias cuyo desarrollo no se evidencia en el capítulo descriptivo."

En respuesta a la observación el pliego reivindicatorio fue modificado para eliminar el término *"aproximadamente"*. Se hace notar que una persona del oficio normalmente versada en la materia se encuentra en capacidad de determinar el *"90% de identidad"* utilizando algoritmos estándares. Además, dado que las secuencias de ácidos nucleicos de referencia son bastante pequeñas, existe un número limitado de secuencias que caen dentro de una identidad del 90% con respecto al ácido nucleico de la referencia.

- El examinador requiere:

"establecer si las características precedidas por la expresión "y/o" son taxativas (y) u opcionales (o)

*...
incluir las características opcionales en una reivindicación dependiente"*

En respuesta a la observación se agregaron nuevas reivindicaciones dependientes para reclamar las características precedidas por las expresiones *"y/o"* y *"opcionalmente"*, por lo que el nuevo pliego reivindicatorio no da lugar a la objeción. Se hace notar que también se realizó el pago de la tasa correspondiente por el estudio de las reivindicaciones adicionales (Numero de factura 144045).

- El examinador señala que:

"Las reivindicaciones 4, 5, 8, 9 y 18 no son claras porque mencionan "capaz de formar una estructura de bucle", "la secuencia se mejora para reducir el silenciamiento de genes fuera de diana", "se dirige al ARN que codifica un polipéptido asociado con un trastorno", "la primera secuencia de ácido nucleico puede formar pares de bases intracatenarios con la segunda secuencia de ácido nucleico a lo largo de la mayoría o de la totalidad de su longitud", los cuales corresponden a resultados a alcanzar y no definen el ARNi reclamado ni el vector, puesto que las reivindicaciones incluirían no sólo la solución propuesta por el solicitante sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado"

Al respecto se hace notar como primera medida que las reivindicaciones 4, 5, 8, 9 y 18 corresponden en el nuevo pliego reivindicatorio a las reivindicaciones 5 a 11, 14, 15 y 36 a 38.

Se procede a notar que la nueva reivindicación 7, que depende de la reivindicación 4, ha sido modificada con el fin de divulgar que en una modalidad de la invención, la primera cadena y la segunda cadena la invención están unidas por medio de un enlazador de ARN formando una estructura de bucle. Dicha divulgación corresponde a una característica estructural de la invención y no a un resultado a alcanzar.

Con respecto a las reivindicaciones 8-9, se desea destacar que el término *"se dirige al ARN que codifica un polipéptido asociado con un trastorno"* no define la invención en términos de resultados a alcanzar. Como se discutió anteriormente en este memorial, la característica técnica esencial de la invención de la presente solicitud no se encuentra limitada a secuencias de ARNi específicas. Una persona del oficio normalmente versada en la materia se encuentra en capacidad de utilizar métodos de rutina para elegir secuencias diana en un polipéptido asociado con un trastorno, y aplicar la característica técnica esencial de esta invención a las secuencias diana elegidas para obtener moléculas de ARNi dirigidas al trastorno. Por lo tanto, las reivindicaciones 8-9 en su versión modificada no carecen de claridad ni de concisión.

La nueva reivindicación 37, que se basa en la reivindicación 18 del anterior pliego reivindicatorio, ha sido modificada para reclamar *"la primera secuencia de ácido nucleico forma pares de bases intracatenarios con la segunda secuencia de ácido nucleico a lo largo de la mayoría o de la totalidad de su longitud"*. Dicha característica corresponde a una característica estructural y no a un resultado a alcanzar.

- El examinador señala que:

"La reivindicación 9 no es clara porque define el ARNi con base en el polipéptido al que se dirige, según la expresión "la huntingtina comprende una mutación asociada con la enfermedad de Huntington", lo cual no corresponde a una característica que defina el ARNi. Se sugiere eliminar dicha referencia de la reivindicación y caracterizar el ARNi mediante su SEQ ID NO o la SEQ ID NO de la región guía y la SEQ ID NO de la región no guía."

Al respecto se hace notar que la proteína huntingtina es bien conocida en el estado de arte. Además, teniendo en cuenta que su secuencia puede ser fácilmente consultada por la persona del oficio normalmente versada en la materia y que dicha proteína no constituye el objeto inventivo de la solicitud, no se requiere divulgar una secuencia específica para que la persona del oficio normalmente versada en la materia pueda reproducir la invención.

- El examinador señala que:

"La reivindicación 10 no es clara porque reclama un método para reducir la toxicidad de un ARNi, pero menciona como única etapa introducir una protuberancia en la región no guía de ARNi. Se sugiere definir el método mediante una secuencia lógica de etapas técnicas."

Al respecto, se hace notar que el método de la reivindicación 10 ha sido modificado a fin de incorporar características técnicas adicionales. Adicionalmente, se hace notar que un método puede comprender entre una y un número infinito de pasos, y que no se hace necesario especificar cada una de las etapas cuando estas son bien conocidas en el arte.

- El examinador señala que:

"La reivindicación 13 no es clara porque se refiere al constructo de la reivindicación 11 o 12, sin embargo, el capítulo reivindicatorio no contiene las reivindicaciones 11 ni 12. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes."

Al respecto se hace notar al examinador que inadvertidamente las reivindicaciones 11 y 12 fueron omitidas del pliego reivindicatorio aplicación. Dichas reivindicaciones omitidas ahora han sido incorporadas en las reivindicaciones 17-21 del nuevo pliego reivindicatorio, con lo cual queda superada la objeción.

- El examinador señala que:

"La reivindicación 14 carece de soporte porque no se evidencia en la descripción el desarrollo de todos los vectores reclamados. Se sugiere definir el vector teniendo en cuenta lo divulgado en el capítulo descriptivo, donde se presenta soporte para un vector de tipo AAV2."

"La reivindicación 15 carece de soporte porque no se evidencia en la descripción el desarrollo de constructos que comprendan todas las ITR reclamadas. Se sugiere definir las secuencias de repetición terminal invertida (ITR) teniendo en

cuenta lo divulgado en el capítulo descriptivo, donde se divulga que las ITR son de AAV2."

"La reivindicación 17 no es clara y carece de soporte porque utiliza la expresión "ácido nucleico embutido". Adicionalmente, no se evidencia en la descripción que dicho ácido nucleico corresponde a AAT ni a C16 humano. Se sugiere reemplazar el término "embutido" y definir el ácido nucleico teniendo en cuenta lo obtenido y probado en el capítulo reivindicatorio, donde se evidencia que dicho ácido nucleico codifica GFP. La reivindicación 19 no es clara porque reclama una célula y establece que la célula."

Al respecto se hace notar que las reivindicaciones 14, 15 y 17 se encuentran soportadas por la descripción de la solicitud teniendo en cuenta que la característica técnica esencial de la invención es la posición de una protuberancia en la región no guía, y no el tipo de vector o ITR en el vector o ácido nucleico embutido, por lo que una persona del oficio normalmente versada en la materia puede producir fácilmente un vector de expresión que contiene las moléculas de ARNi de la presente invención usando cualquier tipo de vector, ITR o ácidos nucleicos embutidos conocidos en el arte.

En este sentido, la sugerencia del Examinador de limitar la reivindicación 14 únicamente al tipo de vector AAV-2, la reivindicación 15 a ITR de AAV2 y la reivindicación 17 a GFP limitaría injustificadamente el alcance de la presente invención.

- El examinador señala que:

"La reivindicación 19 no es clara porque reclama una célula y establece que la célula es una célula del sistema nervioso central, por lo que, tal como se encuentra redactada la reivindicación hace referencia al todo o parte de un ser vivo. Se sugiere eliminar dicha referencia y definir la célula en términos de una línea celular."

En respuesta a la observación del examinador, la reivindicación 19 no se presenta en esta oportunidad. .

- El examinador señala que:

"Las reivindicaciones 20 a 22 carecen de soporte porque no se evidencia en la descripción el desarrollo de las partículas virales reclamadas. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes."

En respuesta a la solicitud, se hace notar que dicho soporte se encuentra en la descripción de la solicitud al menos en la sección VI, página 56, de la línea 27 a la página 70, línea 22, en donde se describe en detalle los componentes de las partículas virales y los métodos para producir las partículas virales. Además, en la sección V del ejemplo 1, página 72, líneas 12 a 27 se describe el método para preparar una partícula vírica ejemplar que comprende un vector recombinante AAV2/1-miRNA-Htt:

"Todos los vectores virales fueron generados mediante la co-transfección del plásmido de células 293 humanas como se describió previamente (Xiao y otros (1998) J. Virol. 72: 2224-2232), y los viriones recombinantes fueron purificados en columna como se describió previamente. (Passini et al., (2001) J. Virol. 75: 12382-12392)"

4. Conclusión

Teniendo en cuenta las modificaciones introducidas en esta oportunidad, es posible establecer que el pliego reivindicatorio y resumen son claros y concisos. Así mismo, el pliego reivindicatorio reclama materia que puede ser objeto de patentamiento de acuerdo con los requerimientos establecidos en la Decisión 486.

En consecuencia, se solicita atentamente continuar su trámite y ordenar su publicación.

5. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por cuanta y tres (43) reivindicaciones.
- Nuevo resumen

Señor Director,



Margarita Castellanos Abondano

C.C. No. **39.779.654** de Bogotá

T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.

Calle 94A No. 7A-09 - Bogotá, D.C.

Teléfono: 7560770

Bogotá, D.C.
MCA/nm
P4719