

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

Asunto:	Solicitud No.:	16-108382
	Oficio No.:	13666
	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. 13666**, 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 32 reivindicaciones en las que se han incluido las siguientes modificaciones:

- Se modificó la reivindicación 1, especificando que el ARNbc comprende al menos 19 nucleótidos de las secuencias sentido y antisentido que se recitan en dicha reivindicación. De manera similar, se modificaron las antiguas reivindicaciones 19 (nueva reivindicación 25) y 43 (nueva reivindicación 31).
- Se eliminaron las antiguas reivindicaciones 3, 7, 8, 12, 13, 24, 26, 37, 38, 39, 40, 41, 44, 45 y 46. De acuerdo con estas eliminaciones se modificaron las dependencias y enumeración de las demás reivindicaciones.
- Se modificaron las antiguas reivindicaciones 27, 42 y 47 (nuevas reivindicaciones 20, 30 y 32), especificando que la célula que se menciona es una célula *in vitro*, más no una parte de un ser vivo tal y como se encuentra en la naturaleza.
- Se modificaron las reivindicaciones 22 y 24, eliminando la expresión “se administra con”, reemplazándola por “está en una solución...”, suprimiendo así toda referencia al modo de administración de la composición reivindicada.

De manera similar, se modifica el título de la presente solicitud de la siguiente manera:

*"ÁCIDO RIBUNOCLÉICO BICATENARIO PARA INHIBIR LA EXPRESIÓN DE LECT2,
COMPOSICIONES Y VECTORES QUE LO COMPRENDEN"*

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

Teniendo en cuenta las modificaciones realizadas al título de la invención y considerando que el mismo es consistente con la materia que se reivindica, la objeción realizada debe verse superada.

3. ARGUMENTOS A FAVOR DE LA CLARIDAD DE LAS REIVINDICACIONES

3.1. Se ha modificado la reivindicación 1 para incluir ácidos ribonucleicos bicatenarios que comprenden al menos 19 nucleótidos de las secuencias sentido y antisentido. De esta manera los ácidos ribunocléicos bicatenarios se encuentran debidamente caracterizados por las posibles secuencias de nucleótidos que los componen. Más aún, contrario a lo que el Examinador afirma, el enlazador abierto "comprende" no quiere decir que la reivindicación incluya dentro de su alcance toda la secuencia de nucleótidos del ARN de LECT2. Es claro que la reivindicación 1 pretende proteger particularmente las posibilidades de los al menos 19 nucleótidos de las secuencias sentido y antisentido allí recitadas, que no se encuentran reportadas en el estado de la técnica, ni se describen tal como se encuentran en la naturaleza. Además, utilizar la expresión "consiste" sería demasiado limitativa, ya que la protección que ella proporcionaría se limitaría a cadenas bicatenarias que comprendan únicamente las secuencias nucleótidas de las reivindicaciones. Esto permitiría de forma indebida que un tercero no autorizado pudiera incluir en los extremos de las secuencias de cadenas sentido y antisentido reivindicadas otras cadenas bicatenarias de nucleótidos, sin infringir el espectro de protección de la presente reivindicación 1. Siendo así las cosas, se debe dar por superada la objeción.

3.2. Teniendo en cuenta las limitaciones introducidas a la reivindicación 1, el solicitante considera que las secuencias reivindicadas se encuentran debidamente soportadas en la descripción y es claro que el ácido ribonucleico bicatenario se encuentra apropiadamente caracterizado por una lista concreta de posibles secuencias de nucleótidos de cadena sentido y cadena antisentido. Por ende, amablemente se solicita a su Despacho dar por superada esta objeción.

3.3. El Señor Examinador ha objetado las reivindicaciones, ya que las mismas utilizan la expresión "nucleótido modificado". Sin embargo, se debe tener en cuenta que con base en las enseñanzas de la descripción de la presente solicitud, y teniendo en cuenta el

conocimiento de la persona normalmente versada en la materia, dicho término es del todo claro y conciso. Particularmente, en el capítulo descriptivo se proporciona una amplia cantidad de modificaciones de nucleótidos que son apropiadas para utilizar en los ARNbc que se reivindican, como por ejemplo de la página 77 a la página 92 de la solicitud originalmente presentada. Por consiguiente, la persona normalmente versada en la materia, se encuentra en la capacidad de seleccionar un nucleótido modificado al momento de reproducir la invención, con base en la descripción y en las enseñanzas de la descripción, sin necesidad de incluir en las reivindicaciones un listado de posibles modificaciones. Esto último, además, le restaría claridad al pliego reivindicatorio (teniendo en cuenta que las posibilidades son extensas) y llevaría a una limitación indebida del alcance de protección de la solicitud. Por lo anterior, amablemente se solicita a su Despacho dar por superada esta objeción.

3.4. Ahora, con relación a la objeción realizada a las reivindicaciones, con respecto a la mención de la región dúplex y la zona de complementariedad, se debe tener en cuenta que estas reivindicaciones dependen de la reivindicación 1, y que dicha cláusula ya comprende las secuencias nucleotídicas (características técnicas esenciales) del ARNbc que se reivindica. En este orden de ideas, al especificar la región dúplex y la zona de complementariedad, se están adicionando limitaciones estructurales adicionales a las secuencias de las hebras sentido y antisentido, pero de ninguna manera estas reivindicaciones implican que los ARNbc se estén caracterizando o describiendo de una manera poco clara para la persona normalmente versada en la materia. Así pues, esta objeción debe verse superada.

3.5. En cuanto a las antiguas reivindicaciones 12 a 15, que según el Examinador no se refieren a componentes estructurales de los ARNbc que se reivindican, se debe tener en cuenta que dichas cláusulas (nuevas reivindicaciones 9 y 10), especifican cuáles son las modificaciones de aminoácidos preferentes, y que dicha característica se refiere a elementos estructurales (nucleótidos en la secuencia nucleotídica) de los ARNbc que se reivindican. Por consiguiente, se considera que la objeción relacionada con lo anterior debe verse superada.

3.6. Con respecto a las antiguas reivindicaciones 16 a 18 (nuevas reivindicaciones 11 a 13), que hacen referencia a un ligando, se debe tener en cuenta que en vista de las enseñanzas de la descripción y los conocimientos de un técnico medianamente versado en la materia, dicho técnico está en la capacidad de determinar y seleccionar ligandos apropiados para reproducir la invención, sin necesidad de incluir un listado determinado de posibles ligandos, limitando de manera indebida el alcance de protección de la solicitud. Particularmente, la descripción proporciona diferentes opciones de ligandos en las páginas 108 a 113 de la solicitud originalmente presentada. Por consiguiente, el término objetado no carece de claridad y la objeción debe verse superada.

3.7. De manera similar, la objeción realizada a las antiguas reivindicaciones 21 y 22 (nuevas reivindicaciones 16 y 17), se debe tener en cuenta que la persona normalmente versada en la materia se encuentra en la capacidad de seleccionar un conector para poder reproducir la invención, sin la necesidad de incluir en estas reivindicaciones un listado específico con diferentes posibilidades. De hecho, hacer esta inclusión, limitaría de forma indebida el alcance de protección de la presente solicitud. Siendo así las cosas, se debería dar por superada esta objeción.

3.8. Al haber eliminado las antiguas reivindicaciones 24 y 37, la objeción hacia las mismas debe verse superada.

3.9. Con respecto a las antiguas reivindicaciones 25 y 26, se debe tener en cuenta que la reivindicación 26 se ha eliminado y se han incluido en la reivindicación 25 (nueva reivindicación 19) tanto la hebra sentido como la antisentido. Por ende, se debe dar por superada esta objeción.

3.10. En cuanto a la expresión “al menos” a lo largo del pliego reivindicatorio, se debe tener en cuenta que eliminarla o reemplazarla simplemente llevaría a una limitación indebida del alcance de protección de la solicitud. Además, la persona normalmente versada en la materia se encuentra en la capacidad de determinar el alcance de la definición de dicha expresión en cada uno de los casos donde se emplea. Por consiguiente, amablemente se solicita dar por superada esta objeción.

3.11. En relación con las antiguas reivindicaciones 27 y 47 (nuevas reivindicaciones 20 y 32), se debe tener en cuenta que las mismas se han modificado para ahora especificar que la célula que se menciona es una célula *in vitro*, siendo claro que no se pretende reclamar protección sobre un organismo completo. Por ende, no se debe considerar que estas reivindicaciones se refieran a objetos exceptuados de patentabilidad por lo que la objeción correspondiente debe darse por superada.

3.12. Al haber eliminado las referencias a la forma de administración de las composiciones reivindicadas, como se ha mencionado anteriormente, la objeción relacionada debe verse superada.

3.13. Con respecto a la antigua reivindicación 42 (nueva reivindicación 30), es necesario resaltar que la misma sí se encuentra caracterizada por una secuencia lógica de etapas. La persona normalmente versada en la materia se encuentra en la capacidad de comprender que para inhibir la expresión de LECT2 en una célula *in vitro*, se debe en primer lugar introducir en la célula *in vitro* el ARNbc reivindicado y en segundo lugar mantener la célula durante un tiempo, hasta obtener la degradación del transcrito de ARNm de LECT2, logrando la inhibición de la expresión de dicho gen. El técnico con conocimientos medios en el campo técnico es capaz de determinar todas las subetapas y condiciones particulares de estas dos etapas (son

ampliamente conocidas en el campo técnico), por lo que no es necesario incluir dicha información en la reivindicación, toda vez que limitaría de forma indebida su alcance de protección. La reivindicación objetada ya incluye las características realmente esenciales para resolver el problema técnico: el ARNbc de las reivindicaciones precedentes y el paso mediante el cual se obtiene la inhibición de la expresión de LECT2. Por lo anterior, amablemente se solicita a su Despacho dar por superada la objeción.

3.14. Finalmente, en relación con las reivindicaciones referentes a un vector, se debe tener en cuenta que las mismas se han modificado para caracterizar dicha materia de forma adecuada.

4. ESTADO DE LA TÉCNICA

El Examinador determinó como estado de la técnica más cercano a la invención el documento titulado *"RNAi agents, compositions and methods of use thereof for treating transthyretin (TTR) associated diseases"* (D1 - WO2013075035); el documento titulado *"Prevalence and morphology of leukocyte chemotactic factor 2-associated amyloid in renal biopsies"* (D2 - Larsen C. et al., 2010. Kidney International. Vol. 77, Pág. 816 – 819); y el documento titulado *"Molecular cloning of human and bovine LECT2 having a neutrophil chemotactic activity and its specific expression in the liver"* (D3 - Yamagoe S. et al., 1998. Biochimica et Biophysica Acta 1396. Pág. 105 - 113).

5. ARGUMENTOS A FAVOR DEL NIVEL INVENTIVO DE LA INVENCION

- 5.1. En primer lugar, se llama la atención del Señor Examinador a las modificaciones realizadas a la reivindicación 1, que ahora recita ARNbc específicos que han demostrado un alto nivel de silenciamiento del ARNm de LECT2 como se describe en la presente solicitud (>60% de silenciamiento del ARNm de LECT2).
- 5.2. De acuerdo con lo anterior, las reivindicaciones se encuentran dirigidas a agentes de ARN bicatenario (ARNbc) que tienen secuencias de nucleótidos específicas, que han demostrado resultar en una inhibición significativa del ARNm de LECT2.
- 5.3. Ninguna de las anterioridades citadas por su Despacho proporciona agentes ARNbc específicos que tengan como objetivo la inhibición de LECT2. Adicionalmente, ninguno de estos documentos logra divulgar un agente ARNbc que comprenda específicamente las secuencias sentido y antisentido que actualmente se reivindican.

- 5.4. Por consiguiente, el estado de la técnica no logra enseñar ni sugerir la presente invención, ni mucho menos solucionar el problema relacionado con LECT2. Más aún, no existen enseñanzas en las referencias que hubieran llevado a la persona normalmente versada en la materia a seleccionar agentes ARNbc que tengan como blanco la porción específica de LECT2 que se requiere en las reivindicaciones actuales. Además, no existen enseñanzas en las referencias que proporcionen a la persona versada en la materia la expectativa razonable de que dichas moléculas pudieran efectivamente, potentemente y durablemente inhibir la expresión de LECT2 como se demuestra en la descripción de la presente solicitud de patente.
- 5.5. El Señor Examinador considera que el simple hecho de conocer la secuencia del ARNm de LECT2 es suficiente para permitir a la persona versada en la materia diseñar un ácido ribonucleico bicatenario capaz de inhibir efectivamente la expresión de LECT2, utilizando un método convencional de diseño de ARNip. Sin embargo, como se demuestra en los ejemplos de la descripción, simplemente saber la secuencia de nucleótidos del ARNm de LECT2 no es suficiente para permitir a la persona versada en la materia predecir *a priori* que cualquier agente ARNbc dado que tiene como blanco cualquier porción de LECT2 va a efectivamente y durablemente inhibir la expresión de LECT2.
- 5.6. Para poder afirmar que una reivindicación es obvia en vista de una referencia citada, debe haber un hallazgo de que hubo un número finito de soluciones potenciales y predecibles identificadas para la necesidad o problema identificado, y un hallazgo de que una persona normalmente versada en la materia pudiera haber perseguido las soluciones potenciales conocidas con una expectativa razonable de éxito.
- 5.7. En este sentido, una invención no resulta obvia, no existe un número finito de soluciones y no existe expectativa razonable de éxito cuando existen miles y miles de permutaciones y caminos enfrentando a la persona normalmente versada en la materia.
- 5.8. Como se discutió aquí arriba, las referencias no logran enseñar o sugerir los agentes ARNbc específicos de las nuevas reivindicaciones, y más aún, no logran proporcionar motivación alguna que llevaría a la persona normalmente versada en la materia a seleccionar específicamente las moléculas reivindicadas con una expectativa razonable de éxito. Adicionalmente, las referencias no proporcionan una guía para la persona versada en la materia acerca de cuáles agentes ARNbc que tienen como blanco LECT2 seleccionar en vista de la gran cantidad de posibilidades que existen con base en la secuencia de ARNm de LECT2.

- 5.9. Con base en este amplio género que abarca un número infinito de posibles agentes ARNbc que tienen como blanco a LECT2, la persona normalmente versada en la materia no se hubiera visto motivada a o no hubiera esperado razonablemente seleccionar las secuencias específicas que tienen como blanco el LECT2 como lo requieren las reivindicaciones actuales.
- 5.10. Por consiguiente, como existen miles de permutaciones enfrentándose a la persona normalmente versada en la materia, que no constituirían un número razonable para formar una expectativa razonable de éxito, no existe entonces un hallazgo de un número finito de soluciones potenciales predecibles a la necesidad o problema reconocido, ni tampoco existe un hallazgo de que una persona normalmente versada en la materia pudiera haber perseguido las soluciones potenciales conocidas con una expectativa razonable de éxito. Por consiguiente, los agentes ARNbc reivindicados no resultan obvios para la persona normalmente versada en la materia con base en las enseñanzas de las publicaciones citadas por el Señor Examinador.
- 5.11. Adicionalmente, el solicitante ha demostrado en los ejemplos de la solicitud la preparación de agentes ARNbc que poseen una actividad superior para potentemente y durablemente inhibir la expresión de LECT2.
- 5.12. De acuerdo con lo anterior, es claro que las referencias no logran enseñar ni sugerir la invención que se reivindica actualmente y, por consiguiente, los agentes ARNbc reivindicados no resultan obvios en vista de las mismas. Además, las propiedades inesperadas y ventajosas detalladas arriba evidencian el nivel inventivo de los agentes ARNbc reivindicados. Por consiguiente, amablemente se solicita reconocer que la invención cumple con todos los requisitos de patentabilidad.

6. PETICIÓN

Teniendo en cuenta que se ha dado respuesta a todas las observaciones realizadas por su Despacho, demostrando que el nuevo pliego reivindicatorio 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 32 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.
GEC