

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

Asunto:	Solicitud No.:	16-113531
	Oficio No.:	14951
	Referencia:	Alcance a la respuesta examen de patentabilidad

MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO, identificado como aparece al pie de mi firma, en calidad de apoderado de las sociedades solicitantes **ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC. e ICAHN SCHOOL OF MEDICINE AT MOUNT SINAI**, doy alcance a la respuesta al **Oficio No. 14951**, radicado el día de hoy, 02 de marzo de 2018, para el expediente de la referencia.

1. ACLARACIÓN EN CUANTO A LAS REIVINDICACIONES

Como respuesta al examen de fondo del expediente de la referencia, se anexó un nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 27 reivindicaciones. Sin embargo, al cargar las reivindicaciones a SIPI, las mismas fueron convertidas automáticamente por el sistema de formato .doc a formato .pdf. Cuando sucedió esta conversión, el contenido de la reivindicación 20 se desorganizó, ya que contiene una serie de imágenes.

Teniendo en cuenta lo anterior, y estado dentro del término para responder al requerimiento, se anexa a este memorial de alcance el pliego reivindicatorio, donde se ha corregido el error de la reivindicación 20 para estudio del Examinador al momento de decidir sobre la patentabilidad de la invención.

2. PETICIÓN

Tener en cuenta el pliego reivindicatorio anexo a este memorial de alcance, junto con los argumentos incluidos en el memorial de respuesta y proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.

3. ANEXOS

Adjunto al presente escrito:

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 27 reivindicaciones.

4. 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

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Un ácido ribonucleico bicatenario (dsARN) para inhibir la expresión de ALAS1, en donde dicho dsARN comprende una cadena sentido y una cadena antisentido, donde la cadena antisentido comprende una región de complementariedad con un transcripto de ARN de ALAS1, cuya cadena antisentido comprende al menos 20 nucleótidos contiguos de la secuencia antisentido de UAAGAUGAGACACUCUUUCUGGU (SEQ ID NO: 4153) o UAAGAUGAGACACUCTUUCUGGU (SEQ ID NO: 4154) y la cadena sentido comprende al menos 20 nucleótidos contiguos de la secuencia sentido de CAGAAAGAGUGUCUCAUCUUA (SEQ ID NO: 4155).

2. El dsARN de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la secuencia sentido comprende la secuencia y todas las modificaciones de csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucua (SEQ ID NO: 4160), y en donde la secuencia antisentido comprende la secuencia y todas las modificaciones de usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu (SEQ ID NO: 4161), en donde c, a, g, u = ribunucleósidos 2'-OMe; Af, Cf, Gf, Uf = ribunucleósidos 2'F; s = fosforotioato.

3. El dsARN de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho dsARN comprende al menos un nucleótido modificado.

4. El dsARN de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que tiene una región de dúplex que tiene 21–23 pares de nucleótidos de longitud.

5. El dsARN de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde al menos una cadena comprende una saliente 3' de al menos 2 nucleótidos.

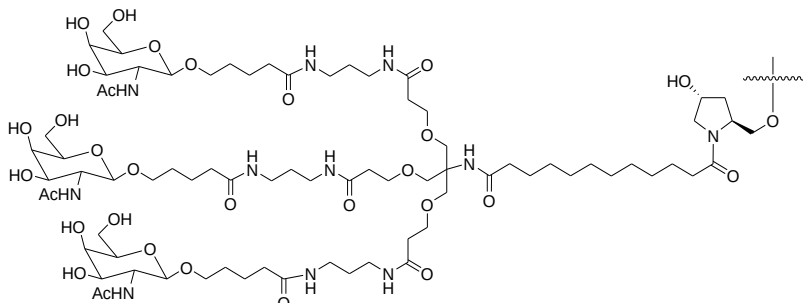
7. El dsARN de acuerdo con la reivindicación 3, en donde al menos un nucleótido modificado se selecciona de un 2'-O-metilo, un nucleótido modificado 2'-fluoro, y opcionalmente uno o varios grupos 5'-fosforotioato, o cualquiera de sus combinaciones.

la secuencia de nucleótidos de cadena sentido consiste en la secuencia de csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuua (SEQ ID NO: 4160), y la secuencia de nucleótidos de cadena antisentido consiste en la secuencia de usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu (SEQ ID NO: 4161), en donde c, a, g, u = ribonucleósidos 2'-OMe; Af, Cf, Gf, Uf = ribonucleósidos 2'F; s = fosforotioato.

10. El dsARN de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el ligando comprende un carbohidrato o un ligando de GalNAc.

The chemical structure shows a cyclic dendritic polymer. It consists of three glucose units, each in its cyclic pyranose form, linked by 1,3-glycosidic bonds. Each glucose unit has an acetamido group (AcHN) at the 2-position. The glucose units are connected to a central core via flexible linkers that include amide bonds and ether linkages. The structure is highly symmetrical and represents a third-generation dendritic molecule.

12. El dsARN de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el ligando y un ligador son como se muestra en la fórmula XXIV:



13. El dsARN de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

(i) la secuencia antisentido comprende todos los nucleótidos modificados de (SEQ ID NO: 4161),

(ii) la secuencia antisentido consiste de todos los nucleótidos modificados de (SEQ ID NO: 4161),

(iii) la secuencia sentido comprende todos los nucleótidos modificados de (SEQ ID NO: 4160),

(iv) la secuencia sentido consiste de todos los nucleótidos modificados de (SEQ ID NO: 4160).

14. El dsARN de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

(i) la secuencia antisentido y/o la secuencia con sentido comprenden todos los nucleótidos modificados de (SEQ ID NO: 4706) y (SEQ ID NO: 4707), o

(ii) la secuencia antisentido y/o la secuencia con sentido consisten en todos los nucleótidos modificados de (SEQ ID NO: 4706) y (SEQ ID NO: 4707).

15. El dsARN de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

(i) la secuencia antisentido y/o la secuencia con sentido comprenden todos los nucleótidos modificados de (SEQ ID NO: 5161) y (SEQ ID NO: 5160), o

(ii) la secuencia antisentido y/o la secuencia con sentido consisten en todos los nucleótidos modificados de (SEQ ID NO: 5161) y (SEQ ID NO: 5160).

16. El dsARN de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

(i) la secuencia antisentido y/o la secuencia con sentido comprenden todos los nucleótidos modificados de (SEQ ID NO: 4169) (SEQ ID NO: 4168), o

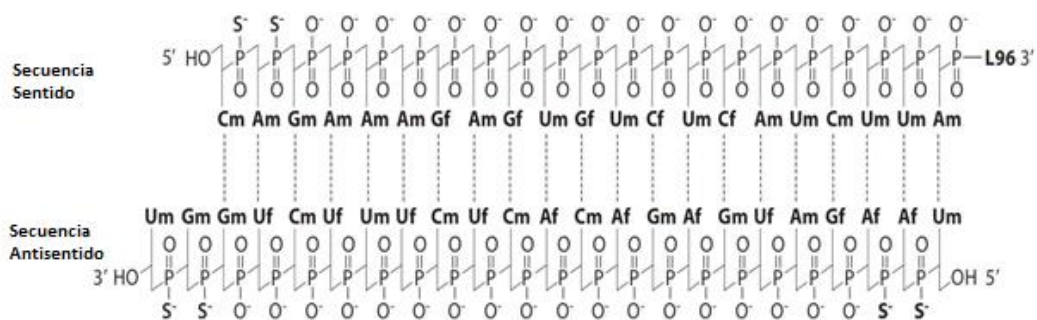
(ii) la secuencia antisentido y/o la secuencia con sentido consisten en todos los nucleótidos modificados de (SEQ ID NO: 4169) (SEQ ID NO: 4168).

17. Una célula que comprende el ARNs de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.

18. Una composición farmacéutica para inhibir la expresión de un gen ALAS1, que comprende el dsARN de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.

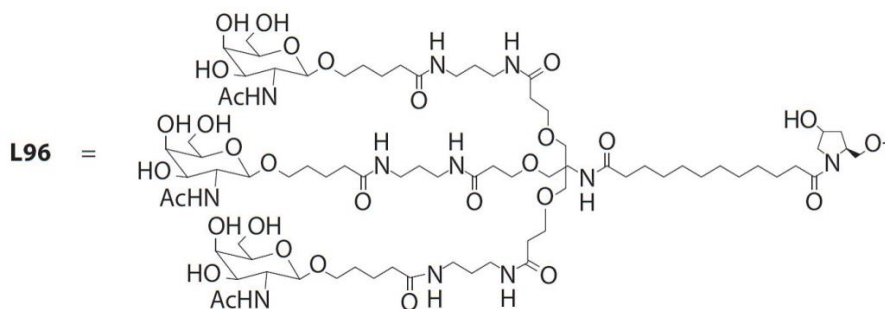
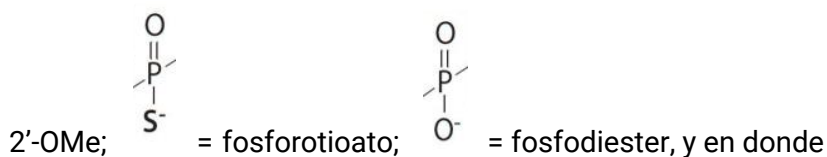
19. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18, en donde el dsARN se encuentra en una solución salina no tamponada o solución acuosa.

20. Una composición farmacéutica para inhibir la expresión de un gen ALAS1, que comprende un ácido ribonucleico bicatenario (dsARN) para inhibir la expresión de ALAS1, en donde dicho dsARN comprende una cadena sentido y una cadena antisentido, la secuencia antisentido comprendiendo una región de complementariedad con un transcripto de ARN de ALAS1, en donde dicho dsARN está en la forma de un conjugado que tiene la estructura de:



, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde Af, Cf, Gf, Uf = ribonucleósidos 2'F; Am, Cm, Gm, Um = ribonucleósidos



21. Un método de inhibición de la expresión de ALAS1 en una célula *in vitro* que comprende:

- (a) introducir en la célula el dsARN de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 y
- (b) mantener la célula de la etapa (a) durante un tiempo suficiente para obtener una degradación del transcripto de mRNA de un gen ALAS1, inhibiendo así la expresión del gen ALAS1 en la célula, opcionalmente en donde en donde la expresión de ALAS1 se inhibe en al menos el 20% o al menos el 30%.

22. Un método de ensayo del nivel de mRNA de ALAS1 extracelular circulante en un sujeto, en donde el método se realiza *in vitro* y comprende las etapas de:

detectar el nivel de mRNA de ALAS1 en una muestra de fluido biológico del sujeto, donde dicha muestra de fluido biológico comprende el mRNA de ALAS1, ensayando así el nivel de mRNA de ALAS1 extracelular circulante en el sujeto.

23. Un método de ensayo del nivel de mRNA de ALAS1 extracelular circulante en un sujeto, en donde el método se realiza *in vitro* y comprende las etapas de:

(i) proporcionar un ARN de una muestra de fluido biológico del sujeto, donde dicha muestra de fluido biológico comprende el mRNA de ALAS1;

(ii) obtener un cADN de ALAS1 del mRNA de ALAS1;

(iii) poner en contacto el cADN de ALAS1 con un ácido nucleico complementario con el cADN de ALAS1 o una de sus partes, produciendo así una mezcla de reacción; y

(iv) detectar el nivel de cADN de ALAS1 en la mezcla de reacción, en donde el nivel de cADN de ALAS1 es indicativo del nivel de mRNA de ALAS1, ensayando así el nivel de mRNA de ALAS1 extracelular circulante en el sujeto, opcionalmente en donde

(a) el método comprende PCR, qPCR o 5'-RACE,

(b) el ácido nucleico es una sonda o un cebador y/o

(c) el ácido nucleico comprende un resto detectable y el nivel de mRNA de ALAS1 se determina por detección de la cantidad del resto detectable.

24. El método de acuerdo con la reivindicación 23, en donde la eficacia de un tratamiento de porfiria se evalúa en base a una composición del nivel de mRNA de ALAS1 extracelular circulante en el sujeto con un valor de referencia.

25. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 24, que también comprende la adquisición de la muestra de fluido biológico de un sujeto, opcionalmente en donde la muestra de fluido biológico se separa del tejido y en donde la muestra de fluido biológico contiene exosomas.

26. Una composición que comprende el ARNAd de acuerdo con la reivindicación 12 y agua para inyección.

27. La composición de acuerdo con la reivindicación 26, que comprende 200 mg/mL del ARNAd de acuerdo con la reivindicación 12.