

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. NC2017/0009083**

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”**

Solicitantes: **GENZYME CORPORATION**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

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.1668** del 28 de marzo de 2018, me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. MODIFICACIÓN A LAS REIVINDICACIONES

De acuerdo con lo establecido en el Artículo 34 de la Decisión 486 y en vista de las observaciones realizadas por el examinador, se presenta en esta oportunidad un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 42 reivindicaciones. Se enfatizan los cambios con respecto a las objeciones del Examinador.

1.1. El Examinador ha indicado que las reivindicaciones 1, 2 y 16 no tiene sustento.

- Se ha modificado la reivindicación 1 para recitar en la que la región no guía comprende una secuencia de protuberancia opuesta a la base 1.
- La antigua reivindicación 2 no se incluye en esta oportunidad y por lo tanto la numeración del pliego y sus dependencias se ha modificado de acuerdo a este cambio.
- La reivindicación 16 ha modificado para depender de la reivindicación 1. En consecuencia, se argumenta que se encontró que la posición de una región abombada opuesta a la base 1 mejora las moléculas de ARNi de diferentes secuencias específicas, incluida la reducción de la toxicidad. Es de resaltar que restringir las reivindicaciones a secuencias específicas limitaría indebidamente el alcance de protección de los Solicitantes en vista de su contribución al estado de la técnica.

1.2. El Examinador ha objetado la reivindicación 3 por referirse a secuencias con 90% de identidad.

- La reivindicación 3 se modificó para que ya no recite el 90% de identidad.

1.3. El Examinador ha objetado la reivindicación 16, afirmando que un método no puede caracterizarse por su producto.

- La reivindicación 16 se ha modificado para recitar los pasos de (a) introducir una protuberancia en la región no guía del ARNi, en la que la protuberancia se introduce opuesta a la base 1; y (b) generar un ARNi de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15. Por favor, respete respetuosamente. La reivindicación 16 se caracteriza de acuerdo con una serie de pasos y no por su producto.

1.4. El Examinador rechazó las reivindicaciones 18 y 19, alegando que el término "andamio" no es preciso.

- La reivindicación se ha modificado para recitar en la que el andamio de miRNA es un polinucleótido que contiene (i) una secuencia de doble cadena que se dirige a un gen de interés para su eliminación por RNAi y (ii) secuencias adicionales que forman una estructura de tallo-bucle que se asemeja a la de los miRNAs endógenos, como usted sugirió. Esta definición de "andamio miRNA" se discute en el párrafo [0096] de la descripción.

Con respecto a miR-155, específicamente, este andamio de miRNA es conocido en la técnica (consulte el párrafo [0121] de la memoria descriptiva, citando a Lagos-Quintana, et al. (2002) Curr. Biol. 12: 735-9).

1.5. La reivindicación 21 no es clara porque hace referencia al "vector de expresión de la reivindicación 20", el cuál no ha sido mencionado ni caracterizado en la reivindicación 20.

- Se ha corregido el error de traducción indicando que se reclama *"El constructo de expresión"*.

1.6. El Examinador objetó las reivindicaciones 32-35 como supuestamente no precisas por incluir el término "embutido".

- Se ha modificado el término "embutido" por "relleno", que en el contexto de los vectores de expresión de rAAV, es un término común del arte. Los vectores de expresión de rAAV por debajo de ciertos umbrales de kilobase pueden sufrir un reordenamiento del ADN a

tamaños de vector de kilobase más altos. Por consiguiente, es conocido en la técnica construir vectores de expresión de rAAV con ADN de relleno.

1.7. Examinador objetó la reivindicación 35 ya que incluye el término "aproximadamente".

- A fin de superar la objeción, este término no se incluye en el pliego reivindicatorio.

En vista de las modificaciones y aclaraciones presentadas, es posible afirmar que la presente solicitud cumple con lo establecido en el Artículo 30 de la Decisión 486.

2. UNIDAD DE INVENCION

El Examinador objeto que la solicitud se refiere a tres grupos inventivos, cuyas características comunes o elementos técnicos se describen en Stanek et al. 2014 y Gu et al. 2012 (citado como Shuo et al. 2012 en la Acción de la Oficina). El Examinador define los grupos inventivos en función de las SEC ID N°: 1 y 2 (grupo inventivo 1), las SEC ID N°: 15 y 16 (grupo inventivo 2) y las SEC ID N°: 17 y 18 (grupo inventivo 3). Por favor argumenten que las reclamaciones están unificadas.

Stanek enseña vectores AAV2/1 recombinantes que codifican una horquilla a base de miRNA contra el gen de la huntingtina con una secuencia diana de 5'-TAGACATGATTACACGGT-3'. Por su parte, Gu enseña shRNAs anti-VHC con estructuras particulares de bucle/protuberancia. Las moléculas de RNAi enseñadas por Gu contienen regiones abultadas opuestas a la base 9 (sh-miR30-23B y sh-miR30-21B), base 10 (sh-miR30-24B y sh-miR30-22B) o base 12 (sh-miR30-M)) de la región guía (ver Figura 5 de Gu).

Tanto Gu como Stanek no hacen referencia a un ARNi que comprende una región no guía que comprende una secuencia de protuberancia opuesta a la base 1 de la región guía, cuya reivindicación 1 se ha modificado tal como se indicó en el punto 1.1 del presente memorial. Además, cada una de las secuencias específicas recitadas por la reivindicación independiente 3 forman una región abombada opuesta a la base 1 de la región guía.

En consecuencia, se considera que las reivindicaciones del nuevo pliego reivindicatorio que se presenta en esta oportunidad esta definidas por al menos la característica técnica de formar una región de protuberancia opuesta a la base 1.

3. NIVEL INVENTIVO

El Examinador concluye que la materia de invención objeto de protección de la reivindicación 1, 2 y 5 a 43, carece de novel inventivo frente a las enseñanzas de los documentos D1 (Stanek et al. 2014) y D2 (Gu et al. 2012, citado como Shou Gu et al. 2012).

A este respecto, mi representada desea poner de presente que no comparte la opinión del Examinador por las siguientes razones:

Tal como se ha indicado previamente, la reivindicación 1 ha sido modificada para recitar en la que la región no guía comprende una secuencia de protuberancia opuesta a la base 1.

Stanek enseña el vector AAV2/1 recombinante que codifica una horquilla basada en miRNA contra el gen de la huntingtina. Por su parte, Gu enseña shRNAs anti-VHC con estructuras particulares de bucle/protuberancia. Las moléculas de RNAi enseñadas por Gu contienen regiones abultadas opuestas a la base 9 (sh-miR30-23B y sh-miR30-21B), base 10 (sh-miR30-24B y sh-miR30-22B) o base 12 (sh-miR30-M)) de la región guía (ver Figura 5 de Gu). Ni Stanek ni Gu, solos o en combinación, enseñan o sugieren una región no guía que comprenda una secuencia de protuberancia opuesta a la base 1 de la región guía tal como lo exige la reivindicación 1 modificada.

La presente solicitud se basa, al menos en parte, en el descubrimiento de la reducción de los efectos secundarios fuera del objetivo y la mejora de la seguridad de las moléculas de ARNi como se indica en la reivindicación 1 modificada. Por ejemplo, como se describe en el párrafo [0239] y las Figs. 9A-9B de la descripción, se diseñó una molécula de ARNi a modo de ejemplo mediante la introducción de una protuberancia que comprende una adenina en el extremo 3' de la secuencia semilla de la cadena no guía en un ARNhc de direccionamiento Htt dentro de una estructura de miARN. La administración de la molécula de ARNi resultante a un modelo de ratón de HD, YAC128, da como resultado la supresión sostenida de los niveles de Htt, la corrección de las aberraciones celulares y neuropatológicas y las mejoras en los déficits motores y de comportamiento. Además, la molécula de ARNi no tiene toxicidad manifiesta ni neuroinflamación en el cerebro de ratón durante un curso de administración de 5 meses (véanse los párrafos [0219] y [0233] - [0238] de la especificación). Este perfil de seguridad a largo plazo es importante para el tratamiento exitoso de enfermedades crónicas, como la enfermedad de Huntington, utilizando una molécula de ARNi (consulte, por ejemplo, los párrafos [0005] y [0240] de la especificación).

4. PAGO POR CONCEPTO DE UN NUEVO EXAMEN DE LA PRESENTE SOLICITUD

De conformidad con la Resolución 3719 de 2016, el solicitante tiene derecho a que se realicen un máximo de 3 exámenes de patentabilidad (si así lo considera necesario la oficina nacional), siempre y cuando se soliciten y paguen en un periodo no superior a 18 meses, para patentes de invención.

Para el presente caso, como se modifica el pliego reivindicatorio, se ha realizado el pago correspondiente por concepto de un nuevo examen de patentabilidad.

5. ANEXOS

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 42 reivindicaciones.
- Comprobante de solicitud de examen de patentabilidad

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.
P4719
MCA/lt
Respuesta a AO 1668



Resultado de la Transacción

Nombre : MARIA TERESA ESPINOSA

Codigo : 8001760892

Empresa : SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Transacción : 62884022

Fecha : 26/06/19

Valor Total : 1097600,00

Valor IVA : 0,00

Descripción del Pago :

SIPI PSE

Referencias :

172.31.44.253

CC

39779654

Número de Cuenta : 11011145

Tipo Cuenta : Cuenta Corriente

Número Autorización : 001650312

Fecha Proceso: 26/06/19

Hora Proceso : 15:27:43

Resultado : PAGO REALIZADO CON ÉXITO

REIVINDICACIONES

1. Un ARNi que comprende una primera cadena y una segunda cadena, en el que
 - a) la primera cadena y la segunda cadena forman un dúplex;
 - b) la primera cadena comprende una región guía que comprende 19 bases, en la que 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
 - c) la segunda cadena comprende una región no guía que comprende 19 bases, en donde la región no guía comprende una secuencia de protuberancia opuesta a la base 1.

2. Un ARNi que comprende:
 - (a) una primera cadena que comprende una región de guía que comprende una secuencia de ácido nucleico 5'-UAGACAAUGAUUCACACGGU-3' (SEQ ID NO: 1) y una segunda cadena que comprende una región no guía que comprende una secuencia de ácido nucleico 5'-ACCGUGUGUCAUUGUCUAA-3' (SEQ ID NO: 2), en donde la primera cadena y la segunda cadena forman un dúplex y en donde el resto A en el resto 18 o el resto 19 de la segunda cadena forma una protuberancia en la región de no guía;
 - (b) una primera cadena que comprende una región de guía que comprende una secuencia de ácido nucleico 5'-UCGACAAUGAUUCACACGGU-3' (SEQ ID NO: 15) y una segunda cadena que comprende una región no guía que comprende una secuencia de ácido nucleico 5'-ACCGUGUGUCAUUGUCGAA-3' (SEQ ID NO: 16), en donde la primera cadena y segunda cadena forman un dúplex y en donde el resto A en el resto 18 o el resto 19 de la segunda cadena forman una protuberancia en la región no guía; o
 - (c) una primera cadena que comprende una región de guía que comprende una secuencia de ácido nucleico 5'-UAGACGAUGAUUCACACGGU-3' (SEQ ID NO: 17) y una segunda cadena que comprende una región no guía que comprende una secuencia de ácido nucleico 5'-ACCGUGUGUCAUCGUCUAA-3' (SEQ ID NO: 18), en donde la primera cadena y la segunda cadena forman un dúplex y en donde el resto A en el resto 18 o el resto 19 del segunda cadena forma una protuberancia en la región de no guía.

3. El ARNi de la reivindicación 2, en el que los restos U en los residuos 11 y 12 de la región guía forman una protuberancia en la región guía.

4. El ARNi de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el dúplex tiene entre 19 y 25 o entre 19 y 23 pares de bases de longitud.
5. El ARNi de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que una o ambas de entre la primera cadena y la segunda cadena comprende además una región saliente 3', una región saliente 5', o ambas regiones salientes 3' y 5'.
6. El ARNi de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la primera cadena y la segunda cadena están unidas por medio de un enlazador de ARN formando una estructura de bucle.
7. El ARNi de la reivindicación 6, en el que el enlazador de ARN comprende 4 a 50 nucleótidos, 4 a 20 nucleótidos o 13 nucleótidos.
8. El ARNi de una cualquiera de la reivindicación 6 o 7, en el que la estructura de bucle comprende 4 a 20 nucleótidos.
9. El ARNi de una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en donde el ARNi comprende de 5' a 3' la segunda cadena, el enlazador de ARN, y la primera cadena; o el ARNi comprende de 5' a 3' la primera cadena, el enlazador de ARN, y la segunda cadena.
10. El ARNi de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que
 - (a) la secuencia reduce el silenciamiento de genes fuera de diana;
 - (b) la secuencia comprende uno o más motivos CpG; o
 - (c) la secuencia comprende uno o más motivos CpG en la región semilla.
11. El ARNi de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el ARNi comprende la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 3.
12. El ARNi de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el ARNi es un ARN inhibidor pequeño (siRNA), un microRNA (miARN) o un pequeño ARN en horquilla (shRNA).
13. El ARNi de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que el ARNi se dirige al ARN que codifica un polipéptido asociado con un trastorno seleccionado de entre enfermedad de almacenamiento lisosomal (LSD), enfermedad de Huntington, epilepsia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular, degeneración corticobasal (CBD), degeneración ganglionar corticobasal (CBGD), demencia frontotemporal (FTD), atrofia de múltiples sistemas (MSA), parálisis supranuclear progresiva (PSP), y cáncer del cerebro.

14. El ARNi de la reivindicación 13, en el que el trastorno es la enfermedad de Huntington, y en donde el polipéptido es la huntingtina.

15. Un método para reducir la toxicidad de un ARNi que comprende una primera cadena y una segunda cadena, en la que la primera cadena y la segunda cadena forman un dúplex; en donde la primera cadena comprende una región guía que comprende 19 bases, en 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 la segunda cadena comprende una región no guía que comprende 19 bases, el método comprende:

(a) introducir una protuberancia en la región no guía del ARNi, en donde la protuberancia se introduce opuesta a la base 1; y

(b) generar un ARNi de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14.

16. El constructo de expresión que comprende un ácido nucleico que codifica el ARNi de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.

17. Un constructo de expresión de la reivindicación 16, en el que el ácido nucleico que codifica el ARNi comprende un andamio de miARN, en el que el andamio miRNA es un polinucleótido que contiene (i) una secuencia de doble cadena que se dirige a un gen de interés para la eliminación por RNAi y (ii) secuencias adicionales que forman una estructura tallo-lazo que se asemeja a la de los miRNAs endógenos.

18. Un constructo de expresión de la reivindicación 17, en el que el ácido nucleico que codifica el ARNi comprende un andamio de miR-155.

19. El constructo de expresión de una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 18, en el que el ácido nucleico que codifica el ARNi está unido operativamente a un promotor.

20. El constructo de expresión de la reivindicación 19, en el que el promotor se selecciona de entre un promotor temprano inmediato de citomegalovirus (CMV), una LTR de RSV, una LTR de MoMLV, un promotor de fosfoglicerato quinasa-1 (PGK), un promotor de virus de simios 40 (SV40), un promotor de CK6, un promotor de transtiretina (TTR), un promotor de TK, un promotor sensible a tetraciclina (TRE), un promotor de HBV, un promotor de hAAT, un promotor de LSP, un promotor específico de hígado quimérico (LSP), un promotor de E2F, un promotor de telomerasa (hTERT); un promotor del potenciador de citomegalovirus/promotor de la beta-actina de pollo/ β -globina de conejo (CAG), un promotor del promotor del factor de elongación 1-alfa (EFI-alfa), un promotor de la β -glucuronidasa, un promotor de la β -actina de pollo, un promotor de LTR del virus

del sarcoma de Rous (RSV) retroviral, un promotor de la dihidrofolato reductasa, y un promotor de la 13-actina.

21. El constructo de expresión de una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 20, en el que el constructo de expresión comprende además una señal de poliadenilación.

22. El constructo de expresión de la reivindicación 21, en el que la señal de poliadenilación es una señal de poliadenilación de hormona de crecimiento bovina, una señal de poliadenilación de SV40 o una proteína HSK TK pA.

23. Un vector que comprende el constructo de expresión de una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 22, en el que el vector es un vector de virus adeno-asociado recombinante (rAAV), un vector adenoviral recombinante, un lentivirus recombinante o un vector rHSV.

24. El vector de la reivindicación 23, en el que el vector es un vector rAAV.

25. El vector de la reivindicación 24, en el que el constructo de expresión está flanqueado por una o dos secuencias de repetición terminal invertida (ITR) de AAV.

26. El vector de la reivindicación 25, en el que las ITR de AAV son ITR de serotipos AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAVrh8, AAVrh8R, AAV9, AAV10, AAVrh10, AAV11, AAV12, AAV2R471A, AAV DJ, AAV de cabra, AAV bovino, o AAV de ratón.

27. El vector de la reivindicación 26, en el que las ITR de AAV son ITR de AAV2.

28. El vector de una cualquiera de las reivindicaciones 24 a 27, en el que el vector de rAAV comprende de 5' a 3' una ITR de AAV2, un promotor, un ácido nucleico que codifica el ARNi, una señal de poliadenilación y una ITR de AAV2.

29. El vector de la reivindicación 28, en el que el promotor es un promotor CBA.

30. El vector de la reivindicación 28 o 29, en el que la señal de poliadenilación es una señal de poliadenilación de la hormona del crecimiento bovina.

31. El vector de una cualquiera de las reivindicaciones 24 a 30, en el que el vector comprende además un ácido nucleico relleno.

32. El vector de la reivindicación 31, en el que el ácido nucleico relleno está situado entre el promotor y el ácido nucleico que codifica el ARNi.

33. El vector de la reivindicación 31 o 32, en el que el ácido nucleico de relleno comprende ácido nucleico que codifica una proteína fluorescente verde (GFP), una secuencia embutida de alfa-1-antitripsina humana (AAT) o una secuencia embutida de clon P1 de cromosoma 16 C16 P1 (C16 humano).

34. El vector de la reivindicación 33, en el que el ácido nucleico relleno comprende una secuencia de ácido nucleico desde el nucleótido 1692 hasta el nucleótido 2720 de SEQ ID NO: 13.

35. El vector de una cualquiera de las reivindicaciones 23 a 34, en el que el vector es un vector de rAAV auto-complementario.

36. El vector de la reivindicación 35, en el que el vector comprende una primera secuencia de ácido nucleico que codifica el ARNi y una segunda secuencia de ácido nucleico que codifica un complemento del ARNi, en donde 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.

37. El vector de la reivindicación 36, en el que la primera secuencia de ácido nucleico y la segunda secuencia de ácido nucleico están enlazadas por una ITR de AAV mutada, en donde la ITR de AAV mutada comprende una delección de la región D y comprende una mutación de la secuencia de resolución terminal.

38. Una partícula vírica que comprende el vector de una cualquiera de las reivindicaciones 23-37, en la que la partícula viral es una partícula de AAV que encapsula el vector rAAV, una partícula de adenovirus que encapsula el vector adenoviral recombinante, una partícula lentiviral que encapsula el vector lentiviral recombinante, o una partícula de HSV.

39. Una partícula recombinante de AAV (rAAV) que comprende el vector de una cualquiera de las reivindicaciones 24 a 37, en la que la partícula viral de AAV comprende una cápside de AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAVrh8, AAVrh8R, AAV9, AAV10, AAVrh10, AAV11, AAV12, AAV2R471A, AAV2/2-7m8, AAV DJ, AAV2 N587A, AAV2 E548A, AAV2 N708A, AAV V708K, AAV de cabra, de AAV1/AAV2 quimérico, AAV bovino o AAV de ratón cápside de serotipo rAAV2/HBoV1.

40. La partícula de rAAV de la reivindicación 39, en la que:
(a) la ITR y la cápside de la partícula de rAAV se derivan del mismo serotipo de AAV; o

(b) la ITR y la cápside de la partícula de rAAV se derivan de diferentes serotipos de AAV.

41. La partícula de rAAV de la reivindicación 40, en la que la ITR se deriva de AAV2 y la cápside de la partícula de rAAV se deriva de AAV1.

42. Una composición que comprende la partícula viral de la reivindicación 38 o la partícula de rAAV de una cualquiera de las reivindicaciones 39 a 41, en la que la composición comprende además un vehículo farmacéuticamente aceptable.