

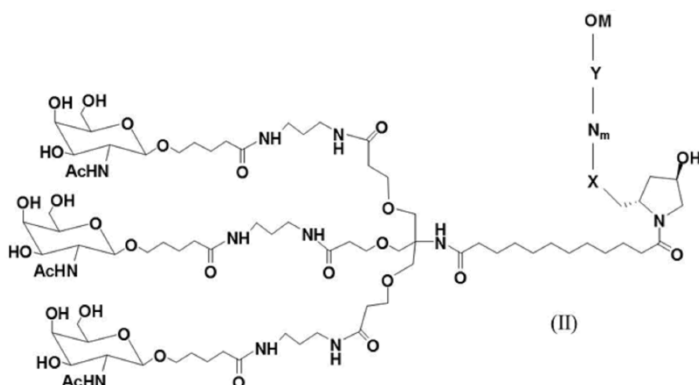
P-12712

Nuevo capítulo reivindicatorio

Noviembre 2, 2018

REIVINDICACIONES

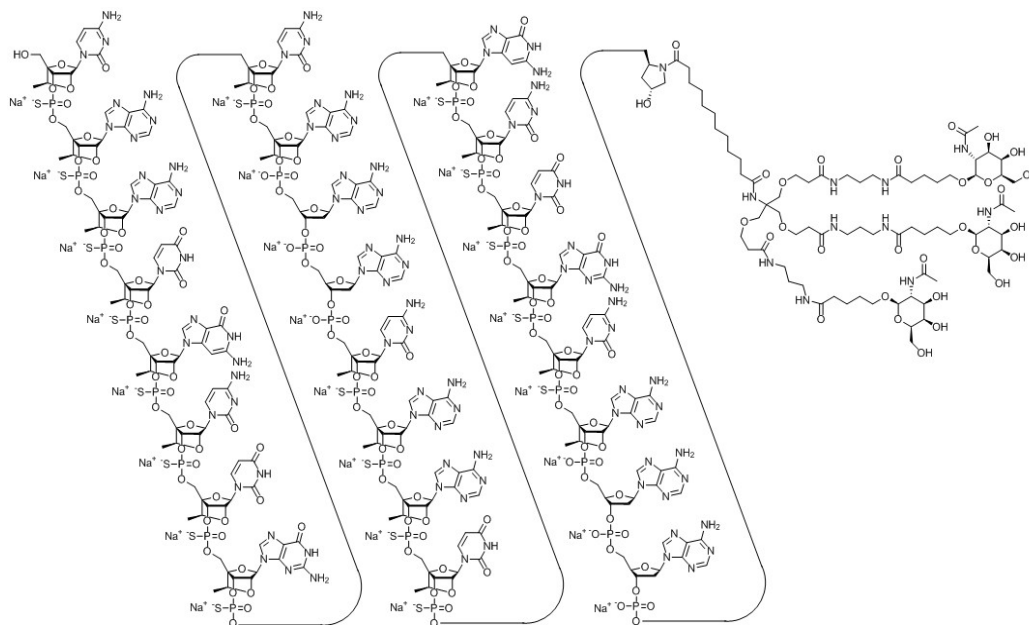
1. Un compuesto que tiene la estructura:



donde X es un enlace de tipo fosfodiéster; cada N de N_m es una desoxiadenosina (A); m es 2; Y es un enlace de tipo fosfodiéster; y OM es 5'-C_SA_SA_SU_SG_SC_SU_SG_SC_SA_SAAC_SA_SA_SU_SG_SC_SU_SG_SC_SA_S-3' (SEQ ID NO: 7), donde cada nucleósido seguido por un subíndice "S" es un nucleósido S-cEt, cada nucleósido no seguido por un subíndice es un desoxinucleósido, y cada enlace internucleosídico entre dos nucleósidos S-cEt es un enlace de tipo fosforotioato, y el resto de enlaces internucleosídicos son enlaces de tipo fosfodiéster; y donde Y está unido al extremo 3' del OM; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de sodio.

3. Un compuesto que tiene la estructura:



4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y un portador farmacéuticamente aceptable.

5. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, que comprende 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 105 mg, 110 mg, 115 mg, 120 mg, 125 mg, 130 mg, 135 mg, 140 mg, 145 mg, 150 mg, 155 mg, 160 mg, 165 mg, 170 mg, 175 mg, 180 mg, 185 mg, 190 mg, 195 mg, 200 mg del compuesto.

6. La composición farmacéutica de la reivindicación 4 o la reivindicación 5, que es una composición acuosa.

7. La composición farmacéutica de la reivindicación 4 o la reivindicación 5, que es una composición liofilizada.

8. La composición farmacéutica de la reivindicación 6 o 7, en donde la composición farmacéutica está presente dentro de un vial.

9. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, en donde la composición farmacéutica está presente en una jeringa precargada.

P-12712

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2017/0000950**

Solicitud de patente a nombre de **REGULUS THERAPEUTICS INC.**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad **REGULUS THERAPEUTICS INC.**, domiciliada en San Diego, California, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al Oficio No. **7740** notificado por comunicación electrónica el 25 de junio de 2018 y relacionado con concepto técnico de fondo, me permito manifestar:

1. Título

En primer lugar, el examinador menciona en el oficio arriba mencionado que: *“El título no divulga completamente la invención porque no menciona todas las características esenciales del compuesto, por lo cual se sugiere al solicitante hacer la corrección necesaria”*. No obstante, amablemente me permito resaltar que no es necesario modificarlo aún más, ya que este fue modificado en respuesta al oficio de forma No. 2220 de 2017 de una manera suficientemente clara, breve y descriptiva para referirse a la solicitud en estudio. Por tanto, me permito solicitar a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada.

2. Modificaciones al capítulo reivindicatorio

Por otro lado, con fundamento en la facultad que confiere el Artículo 34 de la Decisión 486/00 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, me permito presentar junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio que consta de 9 reivindicaciones y reemplaza completamente al anteriormente presentado, el cual comprende las siguientes modificaciones:

2.1. La reivindicación 1 fue modificada para reemplazar su enlace gramatical por la expresión “que tiene”.

2.2. Se agregaron 2 nuevas reivindicaciones, las cuales corresponden a las nuevas

reivindicaciones 8 y 9, dirigidas a realizaciones preferidas de la composición farmacéutica reclamada.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud, y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones planteadas por el examinador en su concepto técnico.

3. Pago de tasas

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente me permito comentar que no se adjunta tasa por reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio cuenta con un menor número de cláusulas que el originalmente presentado.

Por otra parte, me permito adjuntar recibo por concepto de pago de tasa para un nuevo examen de patentabilidad sobre el nuevo pliego reivindicatorio, según lo estipulado en la Resolución No. 3719 de 2016.

4. Nivel inventivo

Por otro lado, el examinador establece en su concepto técnico la falta de nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 7 anteriormente presentadas en vista de las enseñanzas descritas en los documentos WO2010133970 (D1) y WO2009073809 (D2).

Sin embargo, respetuosamente me permito destacar que el examinador ignora las diferencias significativas entre el oligonucleótido modificado de las reivindicaciones 1 y 3 y las SEQ ID NOs: 6 y 7 de D1. Las SEQ ID NOs: 6 y 7 son completamente complementarias a los miR-103 y miR-107 de longitud completa, respectivamente, mientras que el oligonucleótido modificado mencionado en las reivindicaciones 1 y 3 es un dímero de la secuencia CSASASUSGSCSUSGSCSAS, enlazado por dos desoxiadenosinas. De manera notable, la secuencia CSASASUSGSCSUSGSCSAS no es completamente complementaria ni con miR103 ni con miR-107; contiene una falta de coincidencia con la adenosina 5'-terminal (posición 1) tanto en miR-103 como en miR-107. Véanse, por ejemplo, las páginas 170 a 172 de la descripción de la presente solicitud. Sorprendentemente, se encontró que los compuestos que tienen esa falta de coincidencia tienen una reducida hibridación "off-target" con miR-16 mientras mantienen la inhibición de miR-103/107. Véanse las páginas 172 a 175 de la descripción de la presente solicitud. Además, los compuestos que tienen secuencias muy similares a las SEQ ID NOs: 6 y 7 de D1 se analizaron en la presente solicitud y se encontró que exhibían reactividad cruzada con miR-16. Véanse las páginas 178 y 179, Tabla B; y las páginas 182 y 183; compuesto 12743, de la descripción de la presente solicitud.

Además, como se explica en la descripción de la presente solicitud:

“Estudios previos (Trajkovski et al., Nature 2011) sugieren que las mejoras de la sensibilidad a la insulina tras la inhibición de miR-103/107 estuvieron impulsadas principalmente por la actividad en el tejido adipocítico más que en el tejido hepático. Además, miR-103 y miR-107 tienen la expresión máxima en el tejido adiposo y tejido cerebral, detectándose niveles bajos en el tejido hepático. Como la conjugación con GalNAc influye en el suministro de un compuesto al tejido hepático (p. ej., hepatocitos) resultó sorprendente observar que la conjugación con GalNAc daba como resultado una mejora de 3-5 veces en la eficacia, según se determinó mediante la mejora en la sensibilidad a la insulina (Figura 3, datos de la semana 2 para el compuesto 19843; Figura 4, datos de la semana 3 para el compuesto 19843). Los triglicéridos hepáticos también se redujeron de una manera estadísticamente significativa.” (Párrafo que conecta las páginas 180 y 181 de la descripción de la presente solicitud)

En otras palabras, fue sorprendente el hecho de que dirigir los compuestos anti-miR-103/107 al hígado usando GalNAc mejorara la eficacia de los compuestos en vista de la comprensión en la técnica de que las mejoras en la sensibilidad a la insulina después de la inhibición de miR-103/107 eran impulsadas principalmente por la actividad en el tejido adiposo.

Nada en D1 ni D2 hubiera sugerido (1) que incluir una falta de coincidencia con la posición 1 de miR-103 y miR-107 mantendría la actividad al mismo tiempo que reduciría la hibridación “off-target” con miR-16, o (2) que dirigir un compuesto anti-miR-103/107 al hígado mejoraría la eficacia. En consecuencia, una persona normalmente versada en la materia no habría tenido razón alguna basada en D1 y D2 para hacer los compuestos de las reivindicaciones 1 y 3. Por al menos esas razones, las reivindicaciones de la presente solicitud son inventivas sobre D1 y D2.

En consecuencia, me permito señalar que los documentos D1 y D2 no afectan el nivel inventivo de la presente solicitud y la objeción a este respecto se ve superada, toda vez que no existe motivación alguna para que una persona del oficio normalmente versada en la materia derive de manera obvia la presente invención a partir de dichas anterioridades, demostrándose así que las reivindicaciones 1 a 9 del nuevo capítulo reivindicatorio cumplen con el requisito de nivel inventivo según los lineamientos del Artículo 18 de la Decisión 486/00.

5. **Conclusiones**

Finalmente, a la luz de las modificaciones al capítulo reivindicatorio y los argumentos presentados, es posible concluir lo siguiente:

5.1. La presente solicitud es patentable sobre los documentos D1 y D2, de acuerdo con los requerimientos del Artículo 18 de la Decisión 486/00.

Por tanto, atentamente me permito solicitar a ese Despacho otorgar el privilegio de patente solicitado a la solicitud en estudio, toda vez que cumple a cabalidad con los requerimientos de la Decisión 486/00.

6. **Anexos**

6.1. Nuevo capítulo reivindicatorio que comprende 9 reivindicaciones.

6.2. Comprobante de pago de tasa para nuevo examen de patentabilidad.

Señor Director,


CAROLINA DAZA MONTALVO
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle
TP-141563 CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co

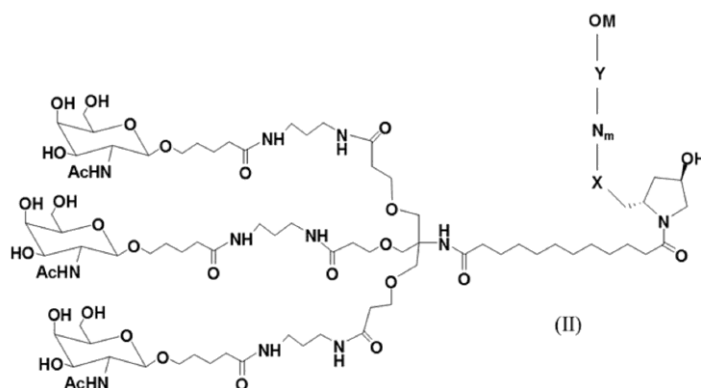
P-12712

Nuevo capítulo reivindicatorio

Noviembre 2, 2018

REIVINDICACIONES

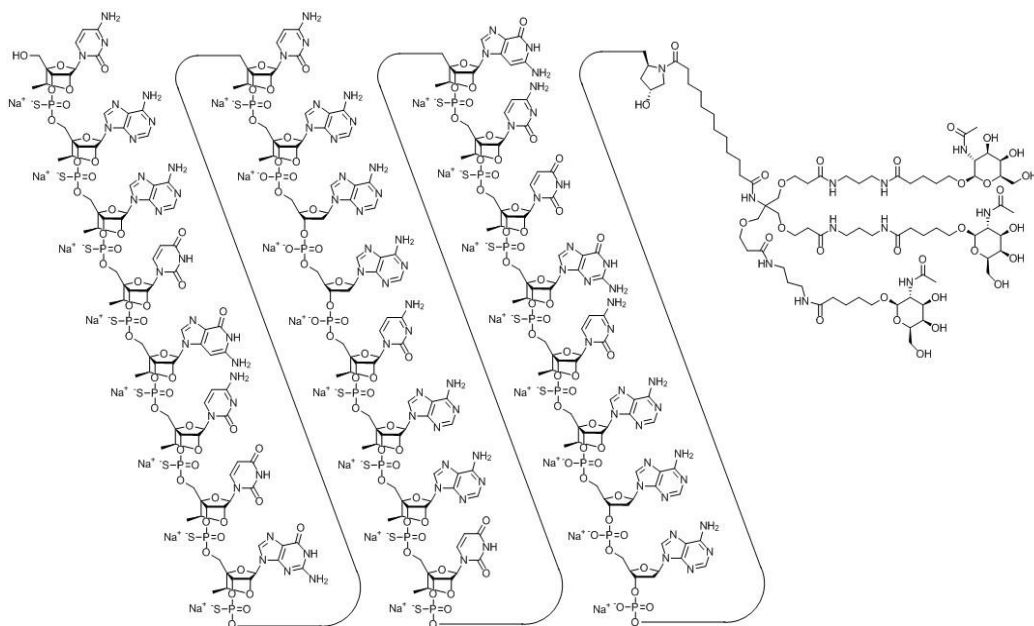
1. Un compuesto que tiene la estructura:



donde X es un enlace de tipo fosfodiéster; cada N de N_m es una desoxiadenosina (A); m es 2; Y es un enlace de tipo fosfodiéster; y OM es 5'-C_SA_SA_SU_SG_SC_SU_SG_SC_SA_SAAC_SA_SA_SU_SG_SC_SU_SG_SC_SA_S-3' (SEQ ID NO: 7), donde cada nucleósido seguido por un subíndice "S" es un nucleósido S-cEt, cada nucleósido no seguido por un subíndice es un desoxinucleósido, y cada enlace internucleosídico entre dos nucleósidos S-cEt es un enlace de tipo fosforotioato, y el resto de enlaces internucleosídicos son enlaces de tipo fosfodiéster; y donde Y está unido al extremo 3' del OM; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de sodio.

3. Un compuesto que tiene la estructura:



4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y un portador farmacéuticamente aceptable.

5. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, que comprende 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 105 mg, 110 mg, 115 mg, 120 mg, 125 mg, 130 mg, 135 mg, 140 mg, 145 mg, 150 mg, 155 mg, 160 mg, 165 mg, 170 mg, 175 mg, 180 mg, 185 mg, 190 mg, 195 mg, 200 mg del compuesto.

6. La composición farmacéutica de la reivindicación 4 o la reivindicación 5, que es una composición acuosa.

7. La composición farmacéutica de la reivindicación 4 o la reivindicación 5, que es una composición liofilizada.

8. La composición farmacéutica de la reivindicación 6 o 7, en donde la composición farmacéutica está presente dentro de un vial.

9. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, en donde la composición farmacéutica está presente en una jeringa precargada.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2017/0000950
Recibo: 18-83591
Fecha: 02/11/2018

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 230452
CUS: 382508753

Patente PCT
COMPUESTOS QUE COMPRENDEN OLIGONUCLEÓTIDOS MODIFICADOS DIRIGIDOS A MIR-103 Y/O
MIR-107 PARA TRASTORNOS METABÓLICOS

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-01	Solicitud examen de patentabilidad Patente de Invención (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 1,053,500	\$ 1,053,500
TOTAL					\$ 1,053,500